

UNTERSUCHUNGEN ZUR KREISLAUFWIRKUNG DES
2-ÄTHYLAMINO-3-PHENYLNORCAMPHAN-HYDROCHLORIDS (H 610)
BEIM MENSCHEN

von

HORST-DIETER FREUND

46765

1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. R. Duesberg

UNTERSUCHUNGEN ZUR KREISLAUFWIRKUNG DES

2-ÄTHYLAMINO-3-PHENYLNORCAMPHAN-HYDROCHLORIDS (H 610)

BEIM MENSCHEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

HORST-DIETER FREUND

Mainz-Gonsenheim



MAINZ 1962

Dekan: Professor Dr. Dr. K. Lang
Referent: Professor Dr. H. Spitzbarth
Korreferent: Professor Dr. R. Duesberg
Tag der mündlichen Prüfung: 29. Januar 1962



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

I. Einleitung und Fragestellung

In den letzten 2 Jahrzehnten ist die Nachfrage nach Pharmaka mit einer psychoanaleptischen Wirkung immer größer geworden. Zwar sind solche Drogen schon seit Jahrhunderten in der Medizin bekannt, wie das Kat (catha edulis) oder der chinesische Strauch Mah-Huang, der das Ephedrin enthält; doch konnte man erst in den letzten 5 Jahrzehnten die eigentlichen Wirkstoffe chemisch rein gewinnen. Dadurch war es möglich, mit genau festgelegten Dosen Versuche nach physiologischen Methoden, also rein naturwissenschaftlich, durchzuführen.

Als erste chemisch reine Substanz mit zentralanaleptischer Wirkung ist das Bensedrin seit 1887 bekannt. Jedoch erst 1910 wurde es von Barger und Dale (6) genauer untersucht. 1930 war die zentralstimulierende Wirkung des Bensedrins allgemein bekannt. Die Nachfrage war damals schon so groß, daß sich bald warnende Stimmen (Prinzmetal und Bloomberg (58)) erhoben, die vor den Nebenwirkungen auf das Herz und das Zentralnervensystem warnten. Im Zuge dieser Entwicklung wurden 1934 in Deutschland Substanzen aus der Klasse der Phenylalkylamine entwickelt, die der Nachfrage entsprachen. So wurde bei Arbeiten über Ephedrin und Adrenalin das 1-Phenyl-2-methylaminopropan gefunden. Auf die Verwandtschaft der obengenannten Substanzen und ihre Konstitution und Wirkungsweise hat 1938 Kuschinsky (43) hingewiesen. Auch Unna (73) beschrieb 1937 die einzelnen Kreislaufwirkungen der verschiedenen Adrenalin derivative. Der erste, der das Pervitin genauer untersuchte und es mit Bensedrin verglich, war Hauschild (33). Im Schrifttum werden heute noch Bensedrin und Pervitin, sowohl im Hinblick auf die Kreislaufwirkungen als auch auf die zentral stimulierende Wirkung, gleich geschätzt.

In den folgenden Jahren galt es, ein Mittel zu finden, bei dem die Kreislaufwirkung abgeschwächt oder zum großen Teil ausgeschaltet ist. Unter den vielen Substanzen, die während des Krieges und nach dem Kriege in den Handel gebracht wurden, seien hier nur die charakteristischsten Vertreter kurz genannt.

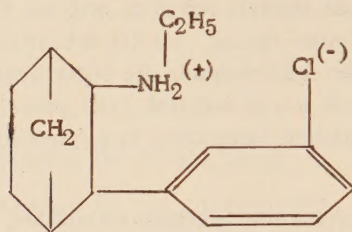
Neben dem bekannten Pervitin und Bensedrin wurden noch das Preludin (2-Phenyl-3-Methyl-Morpholin), das Eventin (Cyclohexyl-isopropylamin-Hydrochlorid), das Katovit (1-Phenyl-2-pyrrolidino-pentan) und das Ritalin (Methylphenidat) in den Handel gebracht.

In neuerer Zeit wurde eine weitere Substanz mit zentral tonisierender Wir-

kung entwickelt, die eine Verwandte des Kampfers darstellt.

Chemisch handelt es sich um das

2-Äthylamino-3-phenylnorcamphan-hydrochlorid.



Als Versuchscharge mit der Bezeichnung H 610 belegt ist sie seit kurzem als wirksamer Bestandteil des psychotropen Energetikums "Reactivan^{xR}" im Handel.

Die Aufgabe dieser Arbeit ist es, diese Substanz auf ihre Kreislaufwirkung beim Menschen zu untersuchen und sie mit ähnlich wirkenden Substanzen in Vergleich zu setzen.

II. Literarischer Teil

1. Amphetamin (Benzedrin, Elastonon^R)

Amphetamin, ein Mittel aus der Reihe der Sympatomimetika, besitzt Kreislaufwirkungen, die weitgehend denen des Adrenalins gleichen. Besonders charakteristisch ist jedoch seine zentral erregende Wirkung.

Pinkston und Pinkston (56) sahen bei Hunden nach i.v.-Gaben von 1,0 mg/kg Amphetamin eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 21-91%. Der Anstieg begann innerhalb weniger Sekunden, erreichte sein Maximum nach 1 1/2 Min. und innerhalb von 15 Min. fiel der Blutdruck wieder ab.

x) Zusammensetzung von Reactivan:

1 Dragee enthält:	10 mg H 610
	10 mg Vitamin B ₁
	20 mg Vitamin B ₆
	10 $\overline{\text{J}}$ Vitamin B ₁₂
	100 mg Vitamin C

Das Präparat wurde freundlicherweise von der Firma E. Merck, Darmstadt, zur Verfügung gestellt.

Hiermit stimmen auch die Untersuchungen von Bitturini (10) überein. Cioglia (20) berichtet von starker Blutdrucksteigerung beim Hund nach Gaben von 0,5 - 5 mg/kg i.v. und 1,0 - 5 mg/kg i.m. Jedoch war die stärkste Steigerung nur bei der ersten Injektion, bei der zweiten war die Wirkung schon schwächer. Er beobachtete einen deutlichen Bezold-Jarisch-Reflex (9, 39).

Alle Angaben in der Literatur hinsichtlich der Wirkungen auf den Kreislauf des Menschen stimmen darin überein, daß eine Dosis von 20 mg eine erhebliche Wirkung auf den Kreislauf hat.

Berggren und Söderberg (7) konnten nachweisen, daß bei einer Gabe von 20 mg Amphetamin per os beim gesunden Menschen das Herzminutenvolumen um 30 - 90 % anstieg und der systolische Blutdruck um 30 - 40 mm Hg erhöht wurde. Dyer (24) fand bei 20 - 30 mg Amphetamin die gleichen Werte. Fischer-Wingendorf (28) beobachtete die optimale drucksteigernde Wirkung des Amphetamins bei 30 mg per os. Bei dieser Dosierung stellte er im Mittel eine systolische Erhöhung von 25 mm Hg und eine diastolische von 15 mm Hg fest. Steinmann und Frey (69) fanden die Wirkung auf den Kreislauf gekennzeichnet durch eine Steigerung des arteriellen Drucks, Zunahme des Schlagvolumens und des elastischen Widerstandes des Windkessels. Ebenfalls konnten sie eine relativ größere Zunahme des peripheren Widerstandes gegenüber dem Minutenvolumen beobachten. Altschulte (1) sah bei Dosen von 5-10 mg Amphetamin per os keine wesentlichen Änderungen des Blutdruckes. Erst bei 20 mg wurde die Wirkung auf den Blutdruck systolisch und diastolisch deutlich.

Die Wirkungen des Amphetamins auf das Zentralnervensystem sind in der Literatur ausführlich beschrieben (Bahnsen und Jacobson (5), Alwall (2, 3), Reifenstein und Davidoff (61), Bonhoff und Lewrenz (14) u.a.).

Zusammenfassend kann man sagen, daß Amphetamin in Dosen von 5 - 20 mg peroral das durch Ermüdung verminderte Leistungsvermögen auf die für das ausgeruhte Individuum normalen Werte anzuheben vermag. Allerdings dürfen dabei die Nebenwirkungen auf den Kreislauf nicht übersehen werden.

2. Pervitin

Eine der eindeutigsten Wirkungen des Pervitins neben denen auf die Nierenfunktion, die Atmung, den Magen-Darm-Trakt, die glatte Muskulatur, den Stoffwechsel, die Sinnesorgane, die Sexualität, das zentrale Nervensystem

und die Psyche stellt die Beeinflussung des Kreislaufs dar. Zur Entfaltung einer Wirkung am Kreislauf ist eine Mindestdosierung notwendig. Bei Dosissteigerung verstärkt sich die Wirkung bis zu einer individuell schwankenden Grenzdosis. Bei noch höheren Dosen kann eine verlängerte Wirkungszeit zur Beobachtung kommen.

Zu Tierversuchen stellte Hauschild (33) folgendes fest: 5-10 mg/kg i.v. bewirkten bei Katzen und Kaninchen einen Anstieg des systolischen Wertes von 5-15 mm Hg und 0,05 - 0,2 mg/kg einen Anstieg von 20-45 mm Hg. Die Wirkung war anhaltender als bei gleichdosierten Pharmaka der Adrenalinreihe. Pinkston und Pinkston (56) sahen bei Hunden nach i.v.-Gaben von 1,0 mg/kg eine Erhöhung des systolischen Blutdruckes um 21-91%. Der Anstieg begann innerhalb weniger Sekunden, erreichte sein Maximum nach 1 1/2 Minuten und innerhalb von 15 Min. fiel der Blutdruck wieder ab. Duesberg und Schroeder (23) beobachteten bei nicht narkotisierten Hunden, daß der systolische Blutdruck bei Gaben von 0,16 mg/kg von 150 auf 170 mm Hg und der diastolische Blutdruck von 110 auf 135 mm Hg anstieg. Die Pulswellengeschwindigkeit vergrößerte sich dabei von 10 m/sec. auf 12,5 m/sec.; die Frequenz wurde von 125 auf 105 Schläge/min. erniedrigt.

Die Angaben über die Wirkungen des Pervitins auf den menschlichen Organismus stimmen im Schrifttum darin überein, daß im allgemeinen Dosen von 9-15 mg nur einen mäßigen Einfluß auf den Blutdruck haben. So konnte Bruns (18) bei 9-15 mg Pervitin noch keine deutliche Kreislaufwirkung feststellen. Berseus (8) fand nach 15 mg Pervitin das Minutenvolumen um 30% gesteigert.

Gmeiner (30) warf die Frage der Herzmuskelschädigung durch die langanhaltende adrenalinähnliche Wirkung des Pervitins auf. Püllen (59) stellte bei Vagotonikern einen geringen Blutdruckanstieg und eine große Frequenzerhöhung fest. Bei 9-15 mg stieg der Blutdruck systolisch von 125 mm Hg auf 140 mm Hg innerhalb von 2 Stunden an. Die Frequenz erhöhte sich von 60 auf 80 Schläge in der Minute. Nach 5 Stunden waren alle Werte wieder normal. Bei den Sympatikotonen war der Anstieg steiler und das Verweilen bei dem Maximalwert länger. Der Blutdruck stieg von 110 mm Hg auf 130 mm Hg systolisch in einer Sekunde an. Er verweilte auf dem Gipfel etwa 3 Stunden. Die Frequenz zeigte mit einer Schwankung von 5 Schlägen nichts Auffälliges. Renck (62) untersuchte die Wirkungen des Pervitins auf den Herzmuskel Gesunder. Die Dosis wurde von 6 mg pro Tag innerhalb von 6 Tagen auf 36 mg gesteigert. Diese 36 mg wurden sodann 3 Tage gegeben. Es zeigten sich in den ersten 2-3 Tagen Pulsfrequenzsteigerungen jeweils eine Stun-

de nach der Applikation. Diese Frequenzerhöhungen dauerten etwa 5 Stunden an. An den weiteren Versuchstagen wurden keine Frequenzerhöhungen mehr festgestellt. Schild und Weise (64) empfahlen Pervitin für die Behandlung des sinu-aurikulären Blocks. Pervitin stellte sich als optimal wirksam heraus; nach 1-2 Tabletten täglich kam es nach 3 Wochen zur völligen Wiederherstellung der Erregungsleitung mit Normalisierung der EKG-Befunde.

Auf die psychischen Wirkungen des Pervitins sind zusammenfassend besonders Bonhoff und Lewrenz (14) eingegangen. Nach ihrer Ansicht bestimmt der verzögerte Ermüdungseintritt nach Gaben von 5-10 mg Pervitin wesentlich die Leistungsverbesserung. Ebenso ist die Aufmerksamkeitsspannung verschärft, wie sich auch ein enthemmendes Moment beobachten läßt. Sie schließen dieses enthemmende Moment in den Begriff "zentral analeptischer Effekt" mit ein.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Pervitin neben den Kreislaufwirkungen eine antriebssteigernde, ermüdungshemmende und allgemein enthemmende Wirkung auf die Psyche besitzt. Dies beweisen auch die Versuche von Lehmann (48,49) am Fahrradergometer. Er konnte die Leistungen in Maximalfällen bei Gaben von 5-10 mg Pervitin von 8000 m/kg auf 125 000 m/kg steigern. Wieding (75) konnte seine Leistungsprüfung mit dem Düker-Rechentest über 16 Stunden ausdehnen und fand eine Leistungssteigerung zwischen 20 und 50%. Potthoff und Oleck (57) berichten über Versuche am Drehkurbelergometer. Es ließ sich unter Pervitineinwirkung von 9-15 mg eine Verlängerung der Arbeitsdauer um 35% erreichen. Allwall (2,3) setzt für eine nebenwirkungsfreie Pervitinindikation Ermüdungserscheinungen voraus. Er fand bei sehr genauen Tests mit Kontrollversuchen eine deutlich bessere körperliche wie auch psychische Leistung. So konnte er an Versuchspersonen, die drei Nächte lang nicht zum Schlafen gekommen waren, nach 18 mg Pervitin eine Leistungssteigerung im Geländelauf, eine Verbesserung der Lese- und Rechengeschwindigkeit sowie auf eingehendes Befragen eine Hebung der Stimmung gegenüber Kontrollpersonen feststellen.

3. Preludin (2-Phenyl-3-Methyl-Morpholin = 2-Phenyl-3-Methyl-tetrahydro-1,4-Oxazin)

Fast die gleiche Wirkung wie Benzedrin und Pervitin hat das 2-Phenyl-3-methyltetrahydro-1,4-Oxazin. Auch hier soll nur auf die Kreislaufwirkung

sowie die zentralanaleptische Wirkung eingegangen werden.

O. Thomä und H. Wick (72) sahen bei intravenöser Injektion von Preludin, daß dieser Stoff bei Katzen und Kunden etwa 1000 - 1500 mal schwächer pressorisch wirksam ist als Adrenalin. Die Wirkung hält jedoch wesentlich länger an. Dabei konnte das Phänomen der Tachyphylaxie beobachtet werden. 2 mg/kg Körpergewicht erhöhten den systolischen Blutdruck von 60 mm Hg auf 120 mm Hg etwa über eine Stunde lang. Bei einer zweiten Injektion danach stiegen die Werte nur um 1/3 der oben angegebenen. C. L. Rümke, H. Maarse und G. H. Brillenburg (63) stellten fest, daß Preludin bei Katzen dieselben qualitativen und quantitativen Wirkungen zeigt wie Amphetamin. Bei einer Gabe von 0,1 mg auf 1 kg Körpergewicht sahen sie eine systolische Blutdruckerhöhung von ca. 10 mm Hg.

Bei den klinischen Untersuchungen des Preludins am Menschen tritt die Kreislaufwirkung dagegen in den Hintergrund. Ganz im Vordergrund steht die appetithemmende Wirkung, wie von A. D'Agata und G. Cardillo (21), G. Lacroix (44), R. Feldman, E. C. Alberton und L. Craig (26), H. Höcht (35), M. Patterson (55), G. Hennig (34) und H. Mertens (54) gezeigt werden konnte.

Es wurden Gewichtsreduzierungen bis zu 5,1 kg in der ersten Woche bei einer Dosis von 50 mg Preludin pro die gesehen. Im Mittel schwankten die Werte bei obiger Dosis über 4 Wochen zwischen 4,5 - 5 kg Gewichtsabnahme.

Auf die Kreislaufwirkungen des Preludins sind Spitzbarth, Gersmeyer und Bauer (67) in einer kreislaufanalytischen Arbeit eingegangen. Sie fanden, daß niedrige Dosen von 25 - 50 mg Preludin subcutan oder peroral bei unveränderter oder gering verminderter Frequenz einen Anstieg des systolischen Blutdruckes bis zu 25 mm Hg, des diastolischen bis zu 20 mm Hg bei gleichbleibender Druckamplitude bewirkten. Weiterhin konnten sie eine Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit des Windkessels um 1 - 2 m/sec. beobachten; der periphere Widerstand wurde bis zu 100%, der elastische Widerstand bis zu 25% erhöht, das Schlagvolumen um 25% vermindert, die Austreibungszeit um 5 - 14 msec. und die Anspannungszeit um 12 - 30 msec. verlängert. H. Hammerl, A. Mostbeck, O. Pichler (32) fanden nach 50 mg per os Preludin geringere Werte als obige Autoren. Bei 5 Patienten blieb die Pulswellengeschwindigkeit konstant, in 3 Fällen stieg sie um 1 - 1,5 m/sec. an und in 2 Fällen nahm sie ab. Der Blutdruck blieb bei 7 Fällen konstant und nahm in 3 Fällen systolisch wie diastolisch um 15 mm Hg zu.

Die Wirkungen auf das Zentralnervensystem gleichen denen des Amphetamins.

Es wurde auch eine leichte Euphorie beobachtet (J. B. Randell (60)). Weiterhin konnte auch insofern eine psychische Wirkung festgestellt werden, als es bei seelischen Depressionen die Aktivität steigert und das Müdigkeitsgefühl aufhebt (P. B. Bordas (15)).

4. Eventin (= Cyclohexyl-isopropylmethylamin-Hydrochlorid)

Diese Substanz hat im Gegensatz zu Pervitin und Amphetamin anstelle des Phenyl-Ringes einen Cyclohexyl-Ring. Lands und Mitarbeiter (45) fanden, daß es bei narkotisierten Hunden nur 2/3 der Wirkung eines Phenylanalogons entfaltet. O. Siegmund, L. Nash und H. R. Granger (66) stellten fest, daß bei nicht narkotisierten Hunden die Cyclohexylverbindungen bei oraler Verabreichung nicht nur eine beträchtlich längere vasopressorische Wirksamkeit, sondern auch eine geringere erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem haben als die Phenylverbindungen.

Versuche am Menschen wurden von J. B. Burnett und S. M. Gundersen (19) durchgeführt. Sie fanden, daß Eventin nur etwa die Hälfte der pressorischen Wirkung des Amphetamins besitzt und einen wesentlich schwächeren stimulierenden Effekt auf das Zentralnervensystem ausübt. Auch D. F. Marsh und D. A. Herrin (51) beschrieben die Wirkung von Eventin auf Kreislauf und Zentralnervensystem im Vergleich mit Amphetamin als um die Hälfte vermindert.

5. Katovit (= 1-Phenyl-2-pyrrolidino-pentan)

Katovit ist ein Präparat, das außer seiner ausgeprägten Kreislaufwirkung ebenfalls eine zentral erregende Wirkung besitzt.

Im Tierversuch konnten Kadatz und Pözs ch (40) feststellen, daß bei einer Verabreichung von 0,5 - 2 mg/kg Phenylpyrrolidinopentan eine langsam einsetzende Blutdrucksteigerung um 20 - 40 mm Hg systolisch auftritt. Beim wachen Carotissinusschlingenhund war dieser Effekt in jedem Falle reproduzierbar. Auch die Durchblutung am Kaninchenohr wurde gesteigert.

Versuche von Zink (76) am Menschen haben gezeigt, daß bei Dosen von 10 - 25 mg Phenylpyrrolidinopentan der Blutdruck sowohl systolisch als auch diastolisch um 10 - 20 mm Hg ansteigt. Nach etwa einer Stunde waren alle Kreislaufgrößen mit Ausnahme der Frequenz, die bis zu 50% maximal zugenommen hatte, wieder bis zur Norm zurückgekehrt. Die Pulswellengeschwindigkeit zeigte bei den Untersuchungen keine wesentlichen Schwan-

kungen. Dagegen nahm das Schlag- und Minutenvolumen bereits nach 10 bis 20 Minuten post injectionem um 10 - 40% des Ausgangswertes zu. Sowohl der elastische als auch der periphere Widerstand sanken 10 min. post injectionem um etwa 10% ab und erreichten ihren Tiefpunkt nach 20 - 40 min. Auch Bachmann und Bär (4) konnten in einer kreislaufanalytischen Untersuchung an 45 Personen feststellen, daß bei einer Dosis von 15 mg Phenylpyrrolidinopentan der systolische Blutdruck um 18 mm Hg, der diastolische Blutdruck um 11 mm Hg anstieg. Weiterhin fanden sie eine Frequenzbeschleunigung von ca. 17 Schlägen/min. sowie eine Erhöhung des Schlagvolumens um 18% und des Minutenvolumens um 48% des Ausgangswertes. Der periphere Widerstand vergrößerte sich um 21% des Ausgangswertes. Käfer (41) konnte feststellen, daß Phenylpyrrolidinopentan nicht nur in der Lage ist, die Blutdruckverhältnisse hypoton dysregulierter Personen ausreichend zu normalisieren, sondern auch die Folgeerscheinungen der Hypotonie günstig zu beeinflussen. Seine Dosen lagen bei 30 mg per os/die. Diese Ergebnisse konnten Engelhardt und Leibl (25) bestätigen; sie fanden nach Katovit eine ergotrope Reaktionslage im Sinne von K. J. Blumberger (11, 12, 13).

Bei den Untersuchungen über die psychischen Wirkungen des Phenylpyrrolidinopentans (Katovit) fanden Kallina und v. Klebelsberg (42) eine Verkürzung der Reaktionszeit und eine länger anhaltende selbstkritisch korrigierende Steuerungsfunktion. Dadurch ist das subjektive Leistungsgefühl gestärkt und die objektive Leistung weitaus mit weniger Fehlhandlungstendenzen behaftet als bei Placebo. Deutlich wirksam ist Katovit bei Tätigkeiten von längerer Dauer und einförmigem Ablauf, die aber zugleich rationale Kontrolle erfordern. Keine Wirkung wurde dagegen bei Aufgaben gefunden, die eine kurzfristige Aufmerksamkeitskonzentration verlangten.

G. A. Lienert (50) fand ebenfalls eine Verkürzung der Reaktionszeit, eine unveränderte Spontanaktivität in Verbindung mit erhöhter und verbreiteter Ansprechbarkeit. Im Vergleich zu Coffein fand er ein erhöhtes Lebens- und Leistungsgefühl.

6. Ritalin (= Methylphenidat)

Diese Substanz fällt unter die Psychoanaleptica, deren Wirkung vorwiegend oder ausschließlich die geistigen und seelischen Funktionen betrifft.

Im Tierversuch fanden R. Meier und Mitarbeiter (53) eine psychische Stimulation und koordinierte Motilitätssteigerung, wie sie auch den Phenylisopropylderivaten gefunden werden. Gegenüber Narcotics hat es eine Weck-

wirkung. Weiterhin fanden die Autoren eine Atemstimulierung bei zentral hemmenden Stoffen (z. B. Morphinum).

Ritalin entfaltet jedoch auch eine Wirkung auf den Kreislauf: Bei einer Dosis von 0,05 mg/kg i. v. stieg sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck bei der narkotisierten Katze um 20 - 30 mm Hg an. Eine Gefäßreaktion fanden die Autoren nur wenig ausgebildet. Die Blutdrucksteigerung konnte durch Sympathicolitics (Regitin) nicht umgekehrt werden. R. A. Maxwell und Mitarbeiter (52) fanden dagegen keine Blutdruckerhöhungen, solange die Dosen unter 20 mg blieben. Drassdo und Schmidt (22) konnten bei Kreislaufuntersuchungen feststellen, daß Dosen von 10 mg Ritalin bei 30% aller Probanden eine Blutdruckerhöhung von 20 - 25 mm Hg systolisch und diastolisch bewirken; Dosen von 20 mg Ritalin erhöhten den Blutdruck um die obigen Werte bei 70% aller Probanden. Die Druckerhöhung hatte ihr Maximum nach 3 Stunden. Atmung und Puls blieben mit leichten Schwankungen unverändert. Außer diesen Wirkungen fanden die Autoren noch eine Beschleunigung der Blutumlaufzeit, eine Verkürzung der Weckzeit nach Evi-pannarkose und eine angenehme anregende Wirkung bei Ermüdungs- und Erschöpfungszuständen. Im Gegensatz zu obigen Autoren konnten Ferguson und Mitarbeiter (27) keine Wirkung auf Blutdruck, Puls und Respiration bei Dosen von 10 - 30 mg beobachten. Sie fanden dagegen deutliche, zentral stimulierende Wirkungen wie: Antriebs- und Bewegungssteigerung und eine deutlich vermehrte Aktivität.

7. H 610

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise des 2-Aethylamino-3-phenylnorcamphan-hydrochlorid = H 610 wurden von R. Hotovy, H. J. Enenkel, J. Gillissen, A. Hoffmann, U. Jahn, H. G. Kraft, H. Müller-Calgan, S. Sommer und R. Struller (38) in den pharmakologischen Laboratorien der Herstellerfirma (E. Merck, Darmstadt) durchgeführt und haben folgende Ergebnisse erbracht:

a) Screeningtest:

H 610 führte bei Mäusen in Dosen von 3 - 10 mg/kg per os zu einer Vermehrung der lokomotorischen Aktivität, die sich unter höheren Dosen zu erregtem Umherlaufen, Schreckhaftigkeit und Manegebewegungen steigerte. Nach 100 mg/kg Körpergewicht per os traten vorübergehend leichte Kaukrämpfe und Straub'sches Schwanzphänomen, nach 300 mg/kg per os Springkrämpfe auf. Der Tod erfolgte unter Versagen

der Atmung. Auffallend war die lange Wirkungsdauer; so klangen die Zeiten der Erregung nach 30 mg/kg H 610 per os erst nach etwa 20 Stunden ab.

b) Versuche am Zitterkäfig:

Ratten, die mit 10 mg/kg H 610 per os behandelt wurden, zeigten eine gesteigerte Spontanaktivität. Es wurde bisher gefunden, daß H 610 die motorische Aktivität um das 3,3-fache gegenüber Kontrollen steigerte.

c) Versuche am Laufkäfig:

Ratten wurden einzeln in je einem Käfig gehalten, von dem aus sie Zugang zu einem Laufrad hatten; auf diese Weise konnten sie freiwillig ihren Lauftrieb abreagieren. Die Umdrehungen der Laufräder wurden auf Zählwerken registriert. 10 mg/kg H 610 per os steigerten dabei die Aktivität der Versuchstiere um das 7,0-fache.

d) Verhaltensprüfung an Katzen:

An Katzen, die an die Umgebung und Untersuchungen gewöhnt waren, wurde das spontane Verhalten vor, während und nach einer Behandlung mit 2 mg/kg H 610 per os studiert. So führte H 610 nur zu einer geringen Abnahme von "Geselligkeit", "Zufriedenheit" und "Feindseligkeit", dagegen zu einer deutlichen Zunahme der "Erregung". Bei diesen Untersuchungen fiel auf, daß die Tiere unter H 610 aufnahmefähiger für geruchliche und akustische Reize waren.

e) Prüfung an Hunden:

Die Untersucher fanden als kleinste wirksame Dosis 1 mg/kg H 610 bei intravenöser Applikation. Dabei zeigte sich eine leicht vermehrte Aktivität, die etwa 50 Minuten anhielt. Mit zunehmender Dosis wuchs die Erregung, die sich in verstärktem Laufen, Manegebewegungen, Mydriasis (ab 2-5 mg/kg i. v.), Salivation und Pulsfrequenzsteigerung äußerte. Würgen oder Erbrechen zeigten sich bei einzelnen Tieren nach 5 - 10 mg/kg i. v. Erst nach 12 mg/kg i. v. traten (bei nicht allen Versuchstieren) unter Dyspnoe und Zyanose tetanische, dann tonisch-klonische Krämpfe in Seitenlage auf, die später in Lähmung. Cheyne-Stokes'sche Atmung und Tod durch Atmungslähmung übergingen. Toxische Dosen führten zu einer teilweise beträchtlichen Steigerung der Körpertemperatur von 2 - 2,9° C.

Neben den Verhaltensanalysen wurden noch folgende Wirkungen von H 610 untersucht:

1. Appetitzügelnde Wirkung:

Bei Ratten hemmten 10 mg H 610 / kg Körpergewicht per os Futterverbrauch und Zunahme des Körpergewichts.

2. Einfluß auf die Narkosedauer:

- a) Evipan: 10 mg/kg H 610 per os verkürzten die Dauer einer Evipannatriumnarkose bei Ratten um durchschnittlich 60%.
- b) Veronal: H 610 blieb in Dosen von 30 mg/kg i.p. ohne Einfluß auf die Atemdepression und die Veronal-Narkosedauer der Mäuse.

3. Nachweis der diuretischen Wirkung:

In den bisherigen Versuchen an Ratten wirkte H 610 in Dosen von 20 mg/kg per os diuretisch. In 2 Versuchen hatte es die gleiche, in einem weiteren Versuch etwa die halbe Wirksamkeit von 100 mg/kg Theophyllin per os.

4. Nachweis der antiemetischen Wirkung:

2 mg/kg H 610 i.v. hemmte bei 2 von 4 Hunden Erbrechen, das durch 10 µg/kg Apomorphin ausgelöst wurde (30 Minuten H 610 Vorbehandlung).

5. Die Wirkung von H 610 auf Kreislauf, Atmung, Darm und vegetatives Nervensystem:

a) Ratte narkotisiert:

Die Untersucher fanden einen mäßigen, nicht dosisabhängigen Blutdruckanstieg und eine leichte Erhöhung der Atemfrequenz nach Dosen von 0,5 - 2 mg/kg H 610 i.v. Größere Dosen führten zum Blutdruckabfall. Die Adrenalin-Blutdruckwirkung war verstärkt. Der Doryl-Effekt war dagegen nicht beeinflusst.

b) Ratte (demedulliert):

Der Blutdruck stieg mäßig, aber nicht dosisabhängig an. Die Adrenalinwirkung war verstärkt.

c) Katze (narkotisiert):

Nach Dosen von 0,8 - 1,6 mg/kg H 610 i.v. stieg der systolische Blutdruck um 20 - 35 mm Hg für 20 - 25 Minuten an, nach größeren Dosen fiel er vorübergehend ab. Der Einfluß auf die Blutdruckwirkung von Adrenalin und Noradrenalin war uneinheitlich, dagegen wurden die durch Adrenalingaben ausgelösten Milzkontraktionen meist verstärkt, wenn die H 610-Dosen nicht größer als 1,6 mg/kg waren. Auf die Atemfrequenz wirkte H 610 uneinheitlich, dagegen vergrößerte es die Atmungsamplitude bis zu 90%. Die nach Histamin auftretende Atmungsfrequenz- und Amplitudenabnahme wurde durch

vorherige H 610-Injektion verhindert. Am Darm führte H 610 in Dosen von 0,5 mg/kg i. v. ab zu einer Abnahme von Peristaltik und Tonus.

d) Katze (dekapitiert):

Nach einer Gabe von 0,8 - 1,6 mg/kg H 610 i. v. wurde ein Blutdruckanstieg von 30 - 40 mm Hg für 20 - 25 Minuten gefunden. Die Milz kontrahierte sich. H 610 verstärkte die Adrenalin- und Noradrenalinwirkung auf Blutdruck, Nickhaut und Milzkontraktionen. Blutdruckeffekte nach Sympathicus-Vagus-Reizung wurden in niederen Dosen uneinheitlich beeinflusst, in hohen Dosen verstärkt. Nickhautkontraktionen nach elektrischer Präganglionärer Sympathicusreizung wurden durch H 610 verstärkt. Vergleichsweise führten 0,8 mg/kg Amphetamin sulf i. v. zu einer 3 Stunden anhaltenden Blutdrucksteigerung um ca. 50 mm Hg und zu Nickhaut- und Milzkontraktionen.

e) Hund (nach Carotisschlinge):

1 mg/kg H 610 i. v. führte zu einem Anstieg des systolischen Druckes um 10 - 40% und zu einem Anstieg des diastolischen Druckes um 15 - 30% für die Dauer von 10 bis 20 (max. 40) Minuten. Eine Steigerung der Pulsfrequenz zeigte sich in unterschiedlichem Maße; meist betrug sie 12 - 25%, in einem Fall 85%. Die Dauer war ebenfalls unterschiedlich und reichte von 5 Minuten bis zu 2 Stunden. Die Atmungsfrequenz wurde erhöht oder vermindert, die Atmungsamplitude stets verkleinert. Die Hautdurchblutung nahm um 15 - 30% für die Dauer von ca. 10 Minuten ab. 2 mg/kg H 610 wirkten ähnlich, jedoch bewegte sich hier der systolische Blutdruckanstieg nur zwischen 12 und 30% des Ausgangswertes. Die Blutdruckwirkung von Adrenalin wurde verstärkt oder abgeschwächt.

Auf Grund der Tierversuche erschien es angezeigt zu prüfen, ob H 610 auch auf den menschlichen Kreislauf Wirkungen entfaltet und welcher Art diese Wirkungen gegebenenfalls im Vergleich mit anderen genannten Psychoanaleptica sind.

III. Methodik

Es wurden an 13 kreislaufgesunden und 4 hypertonen Probanden Versuche durchgeführt, um die Wirkung von H 610 auf den Kreislauf zu studieren. Das Alter der Versuchspersonen lag zwischen 16 und 62 Jahren, das männliche Geschlecht überwog. Der Kreislauf wurde als gesund bezeichnet, wenn von den Versuchspersonen weder Klagen geäußert wurden noch klinisch, röntgenologisch oder elektrokardiographisch irgendwelche pathologische Befunde am Kreislauf erhoben werden konnten. Vor Beginn der Versuche lagen die Patienten in horizontaler Lage eine halbe bis dreiviertel Stunde auf einem Ruhebett. Nach subcutaner und intravenöser Darreichung von H 610 wurde der Blutdruck nach der Methode von Korotkoff alle 2 Minuten, nach peroraler Applikation alle 5 Minuten gemessen. Außerdem wurde während der Versuchsdauer 4-6 mal im Abstand von 4 - 30 Minuten (je nach Applikationsart) das Elektrokardiogramm in den 3 Extremitätenableitungen aufgezeichnet. Kurz danach wurden synchron mit 2 Extremitätenableitungen das Phonokardiogramm und die Sphygmogramme der Arteria carotis communis und der Arteria femoralis graphisch registriert. Die Registrierung erfolgte in 11 Fällen photoelektrisch, in 4 Fällen elektromechanisch mit dem Elektrokardiographen Multicardiotest 9900/5 der Firma Hellige, Freiburg. Die Laufgeschwindigkeiten des Papiers betrugen 50 bzw. 100 mm/sec. Unmittelbar vor und nach den Aufnahmen dieser Kurven wurde der Blutdruck nach der Methode von Korotkoff ermittelt. Die registrierten Kurven wurden ausgemessen und die einzelnen Kreislaufgrößen nach den Methoden von Broemser-Ranke (16) und Holldack und Wolf (36) berechnet. Die Ausrechnung erfolgte logarithmisch. Im einzelnen wurden die Werte von 73 Kurven mit dem arithmetischen Mittel berechnet und dabei folgende für die Änderung des arteriellen Blutkreislaufes kennzeichnenden Werte festgestellt:

1. Die Pulsperiodendauer P wurde durch Ausmessung des RR-Intervalls im Elektrokardiogramm bestimmt.
2. Die Systolendauer S wurde als die Zeit bestimmt, die von der stärksten Krümmung des Fußpunktes der Karotispulskurve bis zum Beginn des zweiten Herztones vergeht. (Ein weitgehendes praktisch völliges zeitliches Übereinstimmen der Pulskurven der Aorta ascendens und der Arteria carotis konnte von Laszt und Müller (46) im Tierversuch festgestellt werden.)
3. Die Diastolendauer D wurde durch Subtraktion der Systolendauer von der Pulsperiodendauer bestimmt.

4. Die Pulswellengeschwindigkeit a wurde durch die Bestimmung des zeitlichen Unterschiedes zwischen dem unteren Fünftel des aufsteigenden Schenkels der Karotisdruckkurve und der Femoralisdruckkurve nach folgender Formel bestimmt. (Der oben beschriebene zeitliche Unterschied wird dabei mit Δt bezeichnet):

$$a = \frac{\text{Länge des Windkessels (m)}}{\text{zeitl. Unterschied } \Delta t \text{ (sec.)}}$$

Die Windkessellänge wurde der Strecke Arteria femoralis bis Nabel plus der Strecke Nabel-Fossa jugularis minus der Strecke Fossa jugularis bis zum Ansatzpunkt der Kapsel an der Arteria carotis gleichgesetzt.

5. Der arterielle Mitteldruck wurde nach folgender Formel bestimmt:

$$Pd + (\text{Amplitude} \cdot 0,43),$$

wobei Pd der diastolische Blutdruck bedeutet.

6. Der elastische Widerstand E' wurde nach folgender Formel berechnet:

$$E' = \frac{2\varrho \cdot a \text{ (dyn.sec.)}}{Q \cdot S \text{ (cm}^5\text{)}},$$

wobei ϱ die Massendichte des Blutes bedeutet und, wie üblich, als Konstante ($\varrho = 1,06$) angenommen wird.

Q ist der Aortenquerschnitt in cm^2 , der aus der Tabelle von Suter entnommen wurde.

S (= systolischer Blutdruck) muß hier in absolute Einheiten nach folgender Formel umgerechnet werden:

$$\text{cm Hg} \cdot 13,6 \cdot 981 = \text{abs. Einheiten in dyn/cm}^2.$$

7. Der periphere Widerstand W wurde nach folgender Formel ermittelt:

$$W = \frac{E' \cdot D \cdot Pd \text{ (dyn.sec.)}}{Ps - Pd \text{ (cm}^5\text{)}},$$

wobei Ps den systolischen und Pd den diastolischen Blutdruck bedeutet. Beide wurden in absoluten Einheiten eingesetzt.

8. Das Schlagvolumen V_s wurde nach folgender Formel berechnet:

$$V_s = \frac{Z \cdot 2 \cdot P \text{ (Ps - Pd)}}{E' \cdot D} \text{ (cm}^3\text{)},$$

wobei Z als Konstante von 0,5 angenommen wurde.

9. Das Minutenvolumen V_m ist das Produkt aus dem Schlagvolumen mal der Pulsfrequenz.
10. Es wurde der Quotient aus dem elastischen und peripheren Widerstand bestimmt und als Dämpfungsfaktor bezeichnet.
Außerdem wurden nach den Methoden von Holidack (36) folgende für die Dynamik des Herzens und des Kreislaufes wichtige Zeiten bestimmt:
11. Die zentrale Pulswellenlaufzeit: Es ist die Zeitdauer vom Beginn des 2. Herztones bis zur Incissur der Carotispulskurve.
12. Die Anspannungszeit ASZ ist die Zeitdauer von der Q-Zacke im Elektrokardiogramm bis zum Beginn des Steilanstieges der Carotisdruckkurve minus der zentralen Pulswellenlaufzeit.
13. Die Umformungszeit UFZ ist die Zeitdauer von der Q-Zacke im Elektrokardiogramm bis zum Beginn des ersten Herztones.
14. Die Druckanstiegszeit DAZ ist die Differenz zwischen der Anspannungszeit und der Umformungszeit.
15. Die Austreibungszeit ATZ ist die Zeitdauer vom Beginn des Steilanstieges der Carotisdruckkurve bis zu deren Ineissur.
16. Die Pulskurvenanstiegszeit ist die Zeitdauer vom Beginn des Steilanstieges der Carotisdruckkurve bis zu deren Maximum. Hier wurde auch die zeitliche Lage des Gipfelpunktes beachtet.

Die Dosierung betrug bei den kreislaufgesunden Probanden:

- | | |
|----------------|-------------------|
| a) intravenös: | 20 - 75 mg H 610, |
| b) subcutan: | 15 - 40 mg H 610, |
| c) peroral: | 20 - 60 mg H 610. |

Bei den Hypertonikern betrug die Dosis in 3 Fällen 20 mg H 610, in einem Fall 10 mg H 610.

Außerdem wurden noch 2 Versuche bei fortlaufender Blutdruckmessung nach der Methode von Schröder (65) durchgeführt. In der Berechnung der systolischen Druckwerte wurde die genauere Korrektur der Blutdruckwerte mit dem variablen von der Dehnung der Gefäßwand bei steigendem Druck abhängigen Faktor vernachlässigt. Gersmeyer (29) und Mitarbeiter konnten zeigen, daß die Richtung der Blutdruckänderung in diesem Falle gleich den korrigierten Werten ist.

Bei der letzten Methode erfolgte die Applikation von H 610 in einer Dauertropfinfusion als plötzliche, vom Patienten unbemerkte Zugabe durch einen Dreiwegehahn. Es wurden bei der ersten Versuchsperson folgende Dosen gegeben: Nach 12 Minuten 10 ml Placebo, nach 24 Minuten 20 mg H 610 und, als daraufhin keine Reaktion erkennbar wurde, nach weiteren 8 Minuten 60 mg H 610 verabreicht.

Die zweite Versuchsperson wurde in Phenothiazinschlaf (Megaphen, Atosil, Dolantin) versetzt und bekam nach 62 Minuten 5 ml Placebo, nach weiteren 12 Minuten 20 mg H 610 und nach weiteren 12 Minuten 60 mg H 610.

Es muß beachtet werden, daß die ausgerechneten Werte keine Absolutwerte, sondern lediglich Approximativwerte darstellen, die bei der gleichen Versuchsperson ohne weiteres, bei verschiedenen Versuchspersonen aber nur mit Einschränkung miteinander verglichen werden können. Die Reaktion der einzelnen Größen bei der gleichen Versuchsperson sind das Entscheidende und gestatten eine für die Fragestellung dieser Arbeit ausreichende sichere Charakterisierung der arteriellen Kreislaufveränderungen. Eine statistische Auswertung erscheint dagegen unter Umständen irreführend und nicht angezeigt.

IV. Ergebnisse

A. Intravenöse Applikation:

Bei 4 Probanden wurde H 610 intravenös in Dosen von 20 - 75 mg verabfolgt; die Applikation erfolgte in die V. cubitalis am liegenden Probanden. Reizerscheinungen an der Injektionsstelle kamen nicht zur Beobachtung.

Die Wirkung nach der intravenösen Injektion trat sehr rasch ein, bereits nach etwa 2 Minuten post injectionem waren bei den genannten Dosen Veränderungen der physikalischen Kreislaufgrößen erkennbar. Das Maximum der Wirkung war bereits nach ca. 6 - 8 Minuten erreicht. Hielt nur relativ kurz (bis zu ca. 8 - 10 Minuten) an und klang dann langsam wieder ab, bis 30 bis 40 Minuten post injectionem die Ausgangswerte wieder erreicht waren.

Hinsichtlich der verschiedenen Kreislaufwerte kamen folgende Veränderungen zur Beobachtung (Tab.1; Abb.1 und 2):

Der systolische Blutdruck stieg im allgemeinen mäßig an, wobei im einzelnen dieser Anstieg 5, 10, 20 und 30 mm Hg betrug (= + 3,7%, + 6,6%, + 7,6% und + 26,6% des Ausgangswertes). Der diastolische Druck verhielt

sich dagegen unterschiedlich; bei 20 mg blieb er unverändert, bei 50 mg sank er um 10 mm Hg (= - 11% des Ausgangswertes) ab und bei 65 und 75 mg stieg er um 15 bzw. 10 mm Hg (= + 21% bzw. + 11,1% des Ausgangswertes) an. Die Blutdruckamplitude wurde jedoch in jedem Falle vergrößert, bei 20 mg um 10 mm Hg (= + 16%), bei 50 mg um 15 mm Hg (= + 28%), bei 65 mg um 5 mm Hg (= + 6%) und bei 75 mg um 20 mm Hg (= + 66,6% des Ausgangswertes). Infolge der Vergrößerung der Blutdruckamplitude errechnete sich auch das Schlagvolumen gegenüber dem Ausgangswert als vergrößert, nämlich um 24%, 85%, 18% bzw. sogar 119% des Ausgangswertes. Die Pulsfrequenz fand sich in 3 Fällen zum Zeitpunkt der systolischen Drucksteigerung geringgradig beschleunigt, wobei diese Frequenzzunahme bei 20 mg 12 Schl./Min. (= + 12%), bei 50 mg 17 Schl./Min. (= + 28%) und bei 65 mg 8 Schl./Min. (= 9,3%) betrug; bei 75 mg H 610 kam es zu einer geringen Pulsfrequenzverlangsamung von 3 Schl./Min. (= - 6% des Ausgangswertes), die als Ausdruck eines Pressoreffektes aufgefaßt werden darf. Infolge der Schlagvolumenvergrößerung und der in der Regel geringen Pulsfrequenzbeschleunigung erfuhr auch das Minutenvolumen eine Zunahme (bei 20 mg um 40%, bei 50 mg um 80%, bei 65 mg um 28% und bei 75 mg um 132% des Ausgangswertes). Die Pulswellengeschwindigkeit des Windkessels wurde in 3 Fällen ebenfalls gleichzeitig mit der systolischen Blutdrucksteigerung mäßig beschleunigt (+ 30%, + 24% und + 3% des Ausgangswertes), ohne daß diesem Werte jedoch eine zu große Bedeutung für die Kennzeichnung der durch H 610 veränderten Kreislauflage beigemessen werden darf; in einem Fall (65 mg H 610 i. v.) wurde die Pulswellengeschwindigkeit um 9,2% des Ausgangswertes verlangsamt gefunden. Der elastische Widerstand des Windkessels errechnete sich ebenfalls als gegenüber dem Ausgangswert erhöht (um + 25%, + 40%, + 9,2% bzw. 23,0%). Dagegen war der periphere Gesamtwiderstand des arteriellen Systems in jedem Falle erniedrigt (bei 20 mg um - 5%, bei 50 mg um - 41%, bei 65 mg um - 3% und bei 75 mg um - 54 % des Ausgangswertes).

Die die Herzdynamik kennzeichnenden Anspannungs-, Umformungs- und Austreibungszeiten erfuhren nur sehr geringe Veränderungen; die Austreibungszeit fand sich zum Zeitpunkt der Blutdrucksteigerung und der Schlagvolumenvergrößerung in jedem Falle etwas verkürzt (bei 20 mg um 15 msec., bei 50 mg um 36 msec., bei 65 mg um 17 msec. und bei 75 mg um 19 msec.), während die Werte für die Anspannungszeiten und die Umformungszeiten um den Ausgangswert schwankten, wobei sowohl leichte Verlängerungen als auch geringe Verkürzungen zur Beobachtung kamen; im allgemeinen waren aber die gelegentlichen Verkürzungen hinsichtlich ihres Ausmaßes etwas größer als die Verlängerungen (Tab.1).

Tabelle 1: Maximale Abweichungen vom Ausgangswert nach Dosen von 20 - 75 mg H 610 i. v.
Zeit: Von 0 bis 15 Minuten post injectionem.

Versuchsperson:

Dosis:

H. U. 15 J. 61 kg
20 mg H 610 i. v.

N. Z. 22 J. 79 kg
50 mg H 610 i. v.

A. G. 40 J. 68 kg
65 mg H 610 i. v.

H. H. 46 J. 67 kg
75 mg H 610 i. v.

Syst. Blutdr. (mm Hg)
Diast. Blutdr. (mm Hg)
Druckamplit. (mm Hg)
Pulsfrequ. (Schl./Min.)
Pulswellengeschwindigk.

Elast. Widerstand

Periph. Widerstand

Schlagvolumen

Minutenvolumen

Anspannungszeit (msec.)

Umformungszeit (msec.)

Austreibungszeit (msec.)

+ 10 = + 6,6 ‰
0 = 0 ‰
+ 10 = + 16 ‰
+ 12 = + 12 ‰
+ 30 ‰
+ 25 ‰
- 5 ‰
+ 24 ‰
+ 40 ‰
- 7 msec.
- 13 msec.
- 15 msec.

+ 5 = + 3,7 ‰
- 10 = - 11 ‰
+ 15 = + 28 ‰
+ 17 = + 28 ‰
+ 24 ‰
+ 40 ‰
- 41 ‰
+ 85 ‰
+ 80 ‰
- 12 msec.
- 4 msec.
- 36 msec.

+ 10 = + 7,6 ‰
+ 15 = + 21 ‰
+ 5 = + 6 ‰
+ 8 = + 9 ‰
- 9,2 ‰
+ 9,2 ‰
- 3 ‰
+ 18 ‰
+ 28 ‰
0 msec.
0 msec.
- 17 msec.

+ 30 = + 26,6 ‰
+ 10 = + 11 ‰
+ 20 = + 66,6 ‰
- 3 = - 6 ‰
+ 3,0 ‰
+ 23 ‰
- 54 ‰
+ 119 ‰
+ 132 ‰
- 13 msec.
- 18 msec.
- 19 msec.

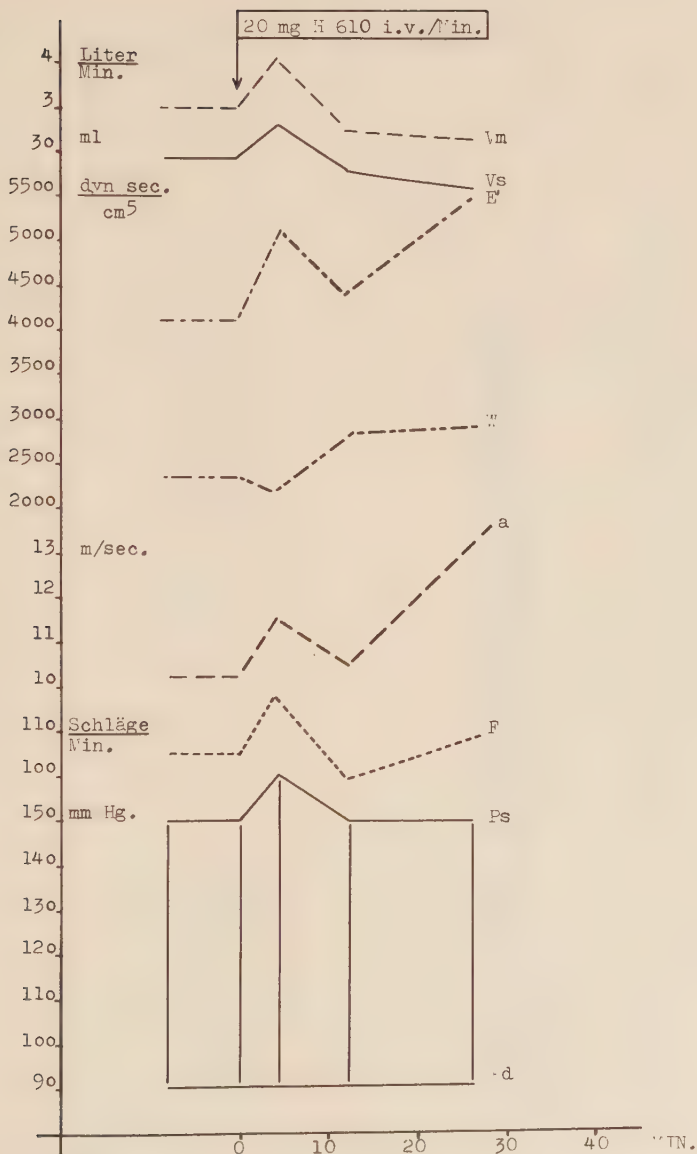


Abbildung 1. Vpn. H.U. 15 Jahre, 177 cm, 61,7 Kg.

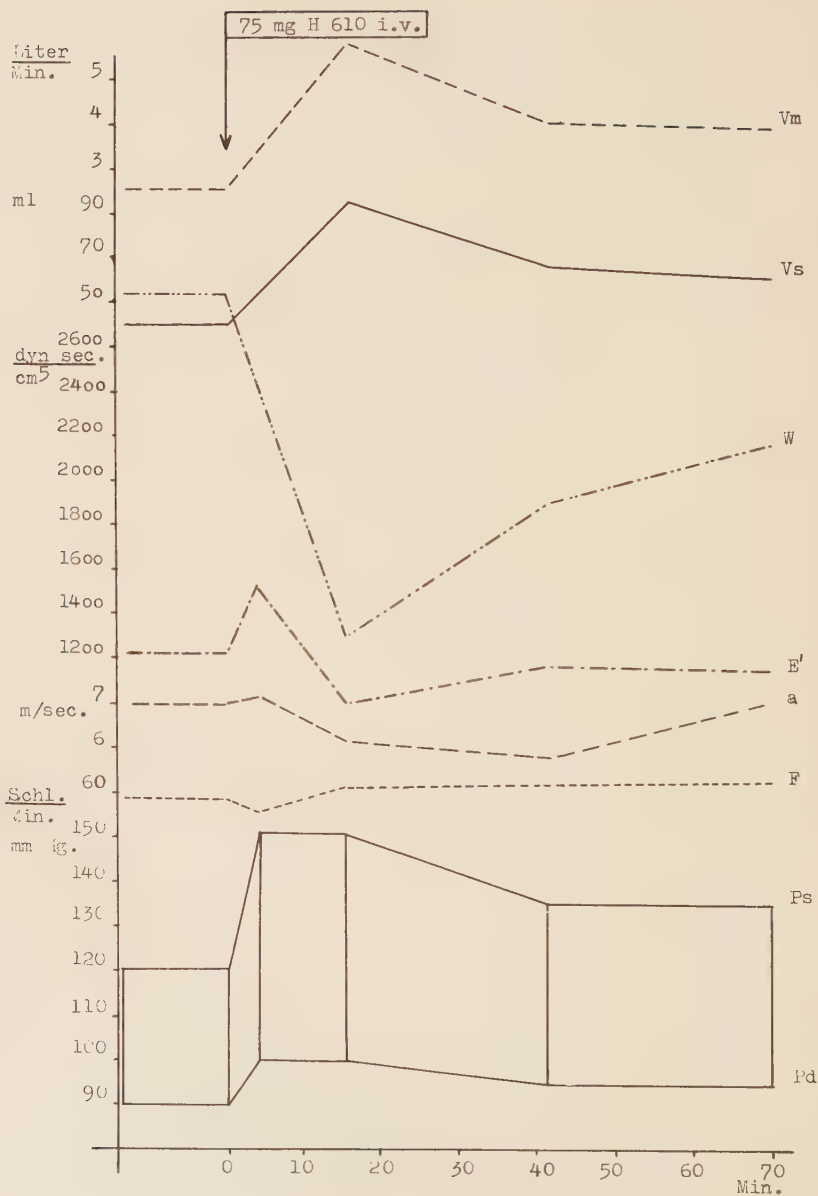


Abbildung 2: Vpn. H.H. 46 Jahre, 178 cm, 67 Kg.

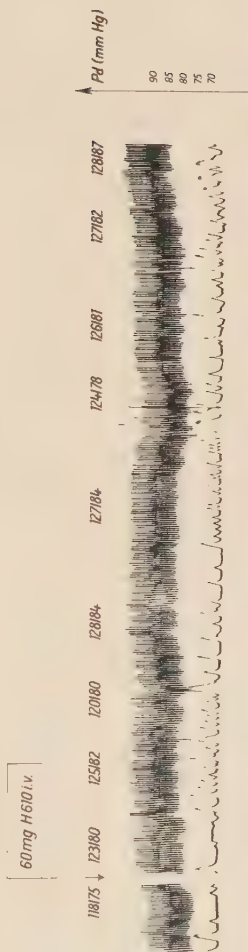
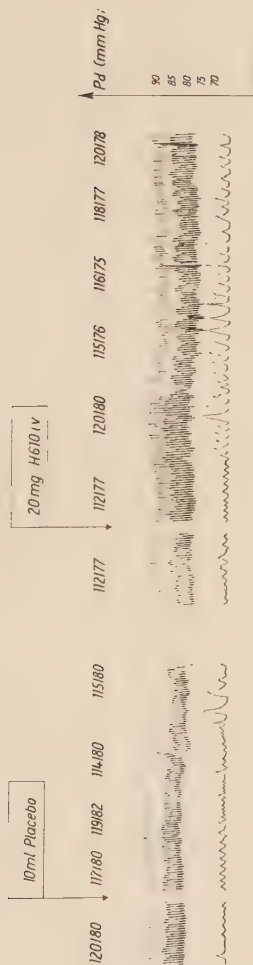


Abbildung 3: Fortlaufende Registrierung des Blutdrucks und der Atmung an der Arteria brachialis links. Injektionen: 10 ml Placebo, 20 und 60 mg H 610 i.v. Versuchsperson: E.Z., 30 Jahre. Zeitschreibung: 1 cm = 20 sec. Der Masstab gilt nur für den diastolischen Blutdruck.

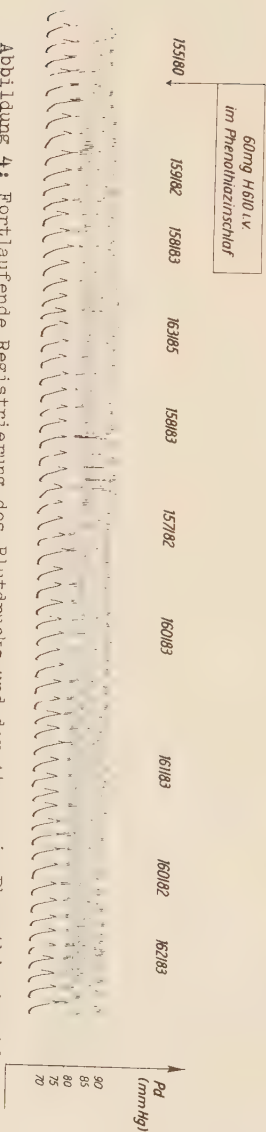
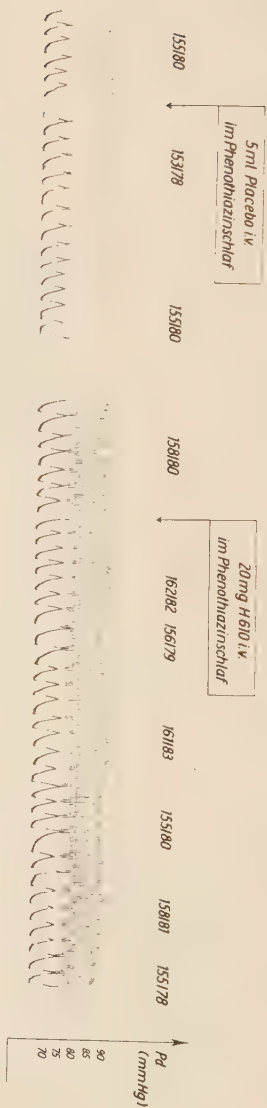


Abbildung 4: Fortlaufende Registrierung des Blutdrucks und der Atmung im Phenothiazinschlaf an der A. brachialis links. Injektionen: 5 ml Placebo, 20 und 60 mg H 610 i.v.
 Versuchsperson: H.K., 23 Jahre.
 Zeitschreibung: 1 cm = 20 Sekunden.
 Der Mastab gilt nur für den diastolischen Blutdruck.

Bei 2 Probanden wurde das Blutdruckverhalten an der A. brachialis mit Hilfe der fortlaufenden Druckmessung nach Schroeder geprüft. Während bei dem einen Probanden die intravenösen H 610-Injektionen im Wachzustand erfolgten, war der andere vorher in einen Phenothiazin-Schlaf mit Hilfe von einer intravenösen Dauertropfinfusion eines Gemisches von Megaphen, Atosil und Dolantin (im Verhältnis 1 : 1 : 2) versetzt worden (Abb. 3, 4).

Bei dem wachen Probanden fiel der Blutdruck in der A. brachialis nach der intravenösen Injektion von 10 ml physiologischer Kochsalzlösung von 120/80 mm Hg (Ausgangswerte) zunächst auf 117/80 mm Hg ab und ließ dann für den weiteren Verlauf des Versuches (insgesamt 80 Sek. Dauer) Werte von 119/82, 114/80 und 115/80 mm Hg erkennen. Nach 20 mg H 610 i.v. stieg er von 112/77 mm Hg auf 120/80 mm Hg 1 Minute an und fiel im weiteren Verlauf nach der 2. Minute auf 115/76 mm Hg ab und bot nach der 3. Minute post injectionem Werte von 118/77 und 120/78 mm Hg. Die Pulsfrequenz blieb dabei unverändert. Nach einer Pause von 6 Minuten wurden 60 mg H 610 i.v. verabfolgt. Dabei stieg der Blutdruck von 118/75 mm Hg als Ausgangswert auf 123/80 mm Hg und 125/82 mm Hg nach der 1. Minute an und fiel dann im Verlauf der 2. Minute wieder auf einen Wert von 120/80 mm Hg ab; am Ende der 2. Minute betrug er 124/78 mm Hg. Nach der i.v.-Injektion von 60 mg H 610 machte der Proband einen etwas unruhigen Eindruck und zeigte einen vermehrten Rededrang. In der 4. bis 5. Minute stieg der Blutdruck auf 126/82 mm Hg und dann auf 127/82 mm Hg an; nach 6 1/2 Minuten (Ende der Messung) betrug er 128/87 mm Hg. Die Pulsfrequenz stieg während dieser Zeit von 75/min auf 78/min an (Abb. 3).

Bei dem im Phenothiazin-Schlaf versetzten Probanden fiel der Blutdruck nach i.v.-Injektion von 5 ml physiologischer Kochsalzlösung von 155/80 auf 153/80 mm Hg ab, war jedoch nach der 2. Minute wieder auf 155/80 mm Hg angestiegen (Abb. 4). Nach 20 mg H 610 i.v. stieg er von 158/80 auf 162/82 mm Hg an, fiel aber bereits zu Beginn der 2. Minute post injectionem auf 156/79 mm Hg ab und betrug nach der 3. Minute 155/80, 158/81 und 155/78 mm Hg. Nach 60 mg H 610 i.v. stieg der Blutdruck von 155/80 auf 159/82 mm Hg im Laufe der 1. Minute an, hatte in der 2. Minute einen Wert von 158/83 bzw. 163/85 mm Hg erreicht und lag zu Beginn der 7. Minute bei 162/83 mm Hg.

Nebenerscheinungen, die für den Probanden subjektiv unangenehm gewesen wären oder objektive hätten festgestellt werden können, waren nicht erkennbar. Auch EKG-Veränderungen (3 Extremitäten-Ableitungen nach Einthoven) kamen nicht zur Beobachtung.

B. Subcutane Applikation

H 610 wurde bei 3 Probanden in Dosen von 15, 30 und 40 mg subcutan verabfolgt. Die Applikation erfolgte in die Regio mammalis beim liegenden Probanden. Reizerscheinungen an der Injektionsstelle kamen während des Versuches nicht zur Beobachtung. Die Wirkung nach der Injektion trat langsam ein, erreichte nach 20 bis 40 Minuten ihren Höhepunkt und klang dann langsam ab, bis nach 60 - 100 Minuten die Ausgangswerte wieder erreicht waren.

Es kamen hinsichtlich der verschiedenen Kreislaufwerte folgende Veränderungen zur Beobachtung (Tab. 2; Abb. 5 und 6):

Der systolische Blutdruck blieb unverändert oder sank gering ab. In einem Falle betrug der Abfall nach 15 mg 10 mm Hg (= 8,3% des Ausgangswertes). Ebenso verhielt sich der diastolische Druck; synchron mit dem systolischen Blutdruck zeigte er bei 15 mg H 610 einen Abfall von 5 mm Hg (= 6,2% des Ausgangswertes) und blieb nach 30 und 40 mg H 610 unverändert. Die Blutdruckamplitude blieb in 2 Fällen ebenfalls gleich, nur bei 15 mg verkleinerte sie sich um 5 mm Hg (= 12% des Ausgangswertes). Die Pulsfrequenz war in 2 Fällen um 2 bis 3 Schläge/Minute verlangsamt und bot in einem Falle keine Veränderungen. Bei der Pulswellengeschwindigkeit konnte nach Dosen von 30 und 40 mg H 610 eine Beschleunigung von 10,7 m/sec. oder 2,4% gegenüber dem Ruhewert festgestellt werden. Bei dem elastischen Widerstand kam eine Erhöhung von 1,5% bzw. 15,5% des Ausgangswertes zur Beobachtung, während er nach 40 mg H 610 um 28% absank. Der periphere Gesamtwiderstand des arteriellen Systems zeigte nach 15 mg und 40 mg keine Veränderungen. Lediglich nach 30 mg ließ sich eine Zunahme von 22,2% gegenüber dem Ausgangswert erheben. Infolge der geringen Veränderungen des Blutdrucks und der Pulswellengeschwindigkeiten blieben auch Schlag- und Minutenvolumen mehr oder weniger unverändert. Für das Schlagvolumen wurden im einzelnen folgende Werte errechnet: Nach 15 mg trat keine Veränderung ein, nach 30 mg war eine Zunahme von 4,2% und nach 40 mg eine Vermehrung von 12% gegenüber dem Ruhewert zu beobachten. Infolge der Schlagvolumenvergrößerung erfuhr auch das Minutenvolumen nach 30 mg H 610 eine Vermehrung um 8,7% des Ausgangswertes.

Die die Herzdynamik kennzeichnenden Anspannungs-, Umformungs- und Austreibungszeiten erfuhren nur sehr geringfügige Veränderungen, die jedoch nicht mit ausreichender Sicherheit auf die Applikation von H 610 zurückgeführt werden können.

Die Anspannungszeit verhielt sich unterschiedlich: Nach 15 mg war sie um

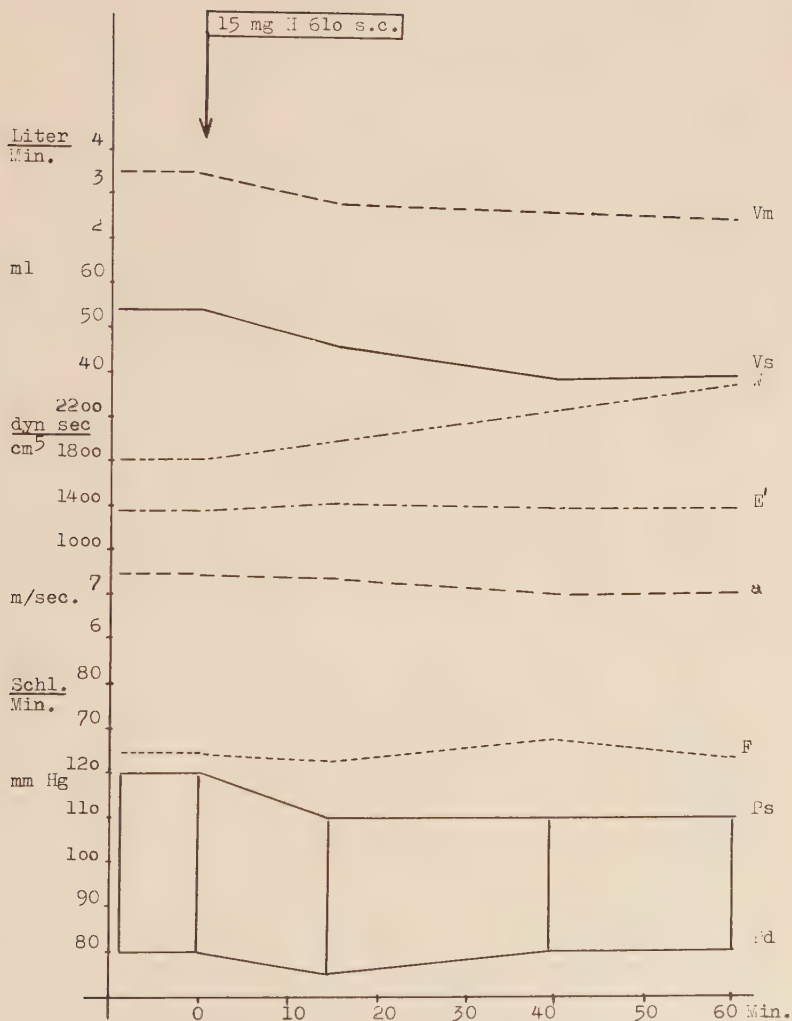


Abbildung 5 : Vpn. G.S. 39 Jahre, 180 cm, 60 kg.

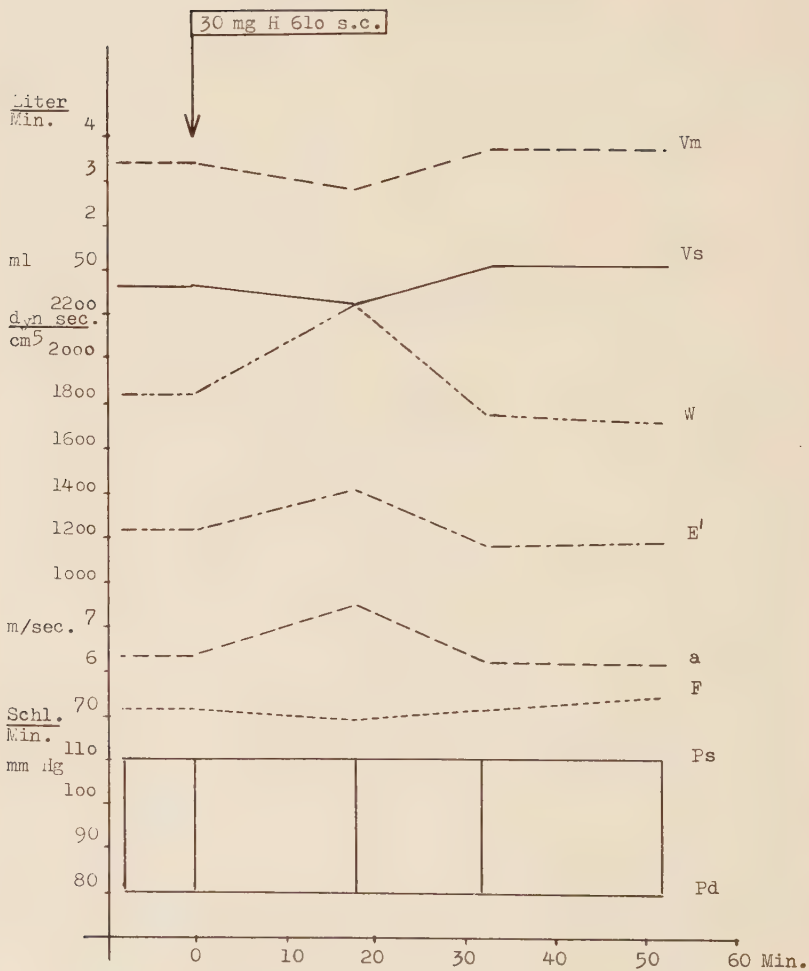


Abbildung 6: Vpn. H.K. 39 Jahre , 174 cm, 72 Kg.

Tabelle 2: Maximale Abweichung vom Ausgangswert nach Dosen von 15 - 40 mg H 610 bei subcutaner Applikation. Zeit: Von 0 - 40 Minuten post injectionem.

Versuchsperson:	G. S. 39 J. 60 kg	H. K. 39 J. 72 kg	R. M. 62 J. 53 kg
Dosis:	15 mg H 610 s. c.	30 mg H 610 s. c.	40 mg H 610 s. c.
Syst. Blutdr. (mm Hg)	- 10 = - 8,3%	0 = 0 %	0 = 0 %
Diast. Blutdr. (mm Hg)	- 5 = - 6,2%	0 = 0 %	0 = 0 %
Druckamplit.(mm Hg)	- 5 = - 12 %	0 = 0 %	0 = 0 %
Pulsfrequ. Schläge/Min.	- 2 = - 3 %	- 3 = - 4,1%	0 = 0 %
Pulswellengeschwindigkeit.	0 %	+ 10,7%	+ 2,4%
Elast. Widerstand	+ 1,4%	+ 15,5%	- 28,0%
Periph. Widerstand	0 %	+ 22,2%	+ 2,0%
Schlagvolumen	0 %	+ 4,2%	+ 12,0%
Minutenvolumen	0 %	+ 8,7%	0 %
Anspannungszeit (msec)	- 4 msec.	+ 8 msec.	+ 4 msec.
Umformungszeit (msec)	- 4 msec.	+ 5 msec.	0 msec.
Austreibungszeit (msec)	+ 2 msec.	+ 5 msec.	0 msec.

5 msec. verkürzt, nach 30 und 40 mg um 8 bzw. 4 msec. verlängert. Auch die Umformungszeit war bei 15 mg um 4 msec. verringert, während sie nach 30 mg um 5 msec. verlängert und nach 40 mg unverändert gefunden wurde. Die Austreibungszeit war geringfügig verlängert: (nach 15 mg 2 msec. , nach 30 mg 5 msec. , nach 40 mg 0 msec.).

EKG-Veränderungen wurden nicht erhoben.

C. Perorale Applikation

Es wurde 4 Probanden H 610 in Dosen von 20 - 60 mg per os verabreicht. Unverträglichkeitserscheinungen seitens des Magen-Darm-Traktes wurden nicht beobachtet. Geringe Veränderungen der den arteriellen Kreislaufzustand kennzeichnenden Werte waren etwa nach 25 Minuten zu ersehen. Sie waren als solche bis zu etwa 90 Minuten nach der oralen Gabe erkennbar. In der Folgezeit erreichten sie nach etwa 120 Minuten den Ausgangswert.

Im einzelnen kamen folgende Abweichungen der physikalischen Kreislaufgrößen zur Beobachtung (Tab.3, Abb.7):

Der systolische Blutdruck zeigte nach Dosen von 20 und 40 mg H 610 einen Abfall von 10 mm Hg = 7,7% des Ausgangswertes. In einem Falle blieb er konstant und nach 60 mg H 610 war er um 25 mm Hg erhöht (= 22,7% des Ausgangswertes). Der diastolische Blutdruck verhielt sich unterschiedlich: Bei 20 und 40 mg H 610 sank er um 5 mm Hg ab (= 5,5 bzw. 8,4% des Ausgangswertes) und bei 60 mg zeigte sich eine Erhöhung um 10 mm Hg (= 12,5% des Ausgangswertes). Ähnlich verhielt sich auch die Blutdruckamplitude; bei 20 bzw. 40 mg war sie um 5 mm Hg verkleinert (= 7 bzw. 11% des Ruhewertes), während sie nach 60 mg H 610 eine Vergrößerung von 15 mm Hg (= 33% des Ausgangswertes) erfuhr. Die Pulsfrequenz zeigte Änderungen, die in allen Fällen nicht mehr als 2 und nicht weniger als 8 Schläge/Min. betrugen (= + 2,8 und - 16,0% des Ausgangswertes). Die Pulswellengeschwindigkeit errechnete sich unterschiedlich. So erfuhr sie nach 20 mg bzw. 60 mg H 610 eine Zunahme von 2,8 bzw. 20% des Ruhewertes, während nach 40 mg H 610 um 14 bzw. 20% des Ausgangswertes verlangsamt gefunden wurde. Der elastische Widerstand des Windkessels wurde in allen Fällen erniedrigt gefunden: (um 14,4%, 25%, 17,5% bzw. 18,0% des Ausgangswertes). Der periphere Widerstand des arteriellen Systems verhielt sich dagegen unterschiedlich. Er zeigte nach 20 und 40 mg H 610 keine Veränderungen, nach 40 mg bei einem anderen Probanden sank er ebenso wie bei 60 mg H 610 um 26,4% bzw. 33,2%

Tabelle 3: Maximale Abweichung vom Ausgangswert nach Dosen von 20 - 60 mg H 610 per os.
Zeit: Von 0 bis 90 Minuten nach der Gabe.

Versuchsperson:	P. H. 43 J. 69 kg	W. S. 17 J. 62 kg	M. A. 22 J. 80 kg.	E. S. 58 J. 62 kg
Dosis:	20 mg H 610 p. o.	40 mg H 610 p. o.	40 mg H 610 p. o.	60 mg H 610 p. o.
Syst. Blutdr. (mm Hg)	- 10 = - 7,7%	- 10 = - 7,7%	0 = 0 %	+ 25 = + 22,7%
Diast. Blutdr. (mm Hg)	- 5 = - 5,5%	- 5 = - 8,4%	+ 5 = + 7,1%	+ 10 = + 12,5%
Druckamplit. (mm Hg)	- 5 = - 11 %	- 5 = - 7 %	- 5 = - 11,0%	+ 15 = + 22,0%
Pulsfrequ. (Schl./Min.)	+ 2 = + 2,8%	+ 1 = + 1,6%	0 = 0 %	+ 1 = + 1,6%
Pulswellengeschwindigkeit.	+ 2,8%	- 20 %	- 14 %	+ 20 %
Elast. Widerstand	- 14,4%	- 25 %	- 17,7%	- 18 %
Periph. Widerstand	0 %	- 26,4%	0 %	- 33,2%
Schlagvolumen	+ 3,6%	+ 35 %	+ 20 %	+ 75,0%
Minutenvolumen	0 %	+ 25 %	0 %	+ 67,0%
Anpassungszeit (msec.)	+ 14 msec.	+ 13 msec.	+ 12 msec.	+ 33 msec.
Umformungszeit (msec.)	+ 4 msec.	+ 13 msec.	+ 15 msec.	+ 8 msec.
Austreibungszeit (msec.)	0 msec.	- 1 msec.	0 msec.	+ 20 msec.

des Ausgangswertes ab. Obwohl die Blutdruckamplituden bei 20 und 40 mg H 610 gering verkleinert waren, zeigte sich das Schlagvolumen in allen Fällen vermehrt: (bei 20 mg um 3,6%, bei 40 mg um 35%, bei 40 mg um 20,0% und bei 60 mg um 75% des Ausgangswertes). Das Minutenvolumen als Produkt aus Schlagvolumen und Pulsfrequenz erfuhr in 2 Fällen (20 und 40 mg) keine Veränderung, nach 40 und 60 mg H 610 war jedoch eine Zunahme von 25 bzw. 67% gegenüber dem Ausgangswert zu verzeichnen.

Die die Herzdynamik kennzeichnenden Anspannungs-, Umformungs- und Austreibungszeiten zeigten nur geringe Abweichungen vom Ausgangswert.

Die Anspannungszeit war bei 20 und 40 mg H 610 um 12 - 14 msec. verlängert, nach 60 mg um 33 msec. Die Umformungszeit zeigte folgende Veränderungen: (bei 20 mg um 4 msec., bei 40 mg um 13 msec., bei 40 mg um 15 msec. und bei 60 mg um 8 msec.). Die Austreibungszeit zeigte nach Dosen von 20 bzw. 40 mg praktisch keine Veränderungen, nach 60 mg kam eine Verlängerung von 20 msec. zur Beobachtung.

Auch bei der peroralen Applikation konnten keine pathologischen EKG-Veränderungen festgestellt werden.

D. Perorale Applikation bei Hypertonie

3 Probanden mit arteriellem Bluthochdruck unterschiedlicher Genese (essentielle Hypertonie, chronische Nephritis, Aortenisthmusstenose) ließen bei peroraler Verabreichung von 10 bzw. 20 mg H 610 keine besonderen Kreislaufveränderungen erkennen, die mit diesen Gaben in Zusammenhang gebracht werden könnten. Auch hier wurde H 610 gut vertragen; die Probanden gaben keinerlei Beschwerden während oder nach der Prüfung an.

Im einzelnen wurden folgende den Kreislauf kennzeichnenden Werte ermittelt (Tab.4, Abb. 8, 9, 10):

Der systolische Blutdruck verhielt sich unterschiedlich. Nach 10 mg sank er um 5 mm Hg ab ($\approx 3,1\%$ des Ausgangswertes). Bei einer Dosis von 20 mg H 610 zeigte sich einmal ein Anstieg von 5 mm Hg ($\approx 3,5\%$ des Ausgangswertes) und bei einem anderen Fall ein Abfall von 15 mm Hg ($\approx 8\%$ des Ausgangswertes). Der diastolische Blutdruck blieb in 2 Fällen unverändert und in einem Falle wurde bei 20 mg H 610 eine Erhöhung von 10 mm Hg ($\approx 10\%$ des Ausgangswertes) festgestellt.

Dementsprechend verhielten sich auch die Blutdruckamplituden. Sie waren

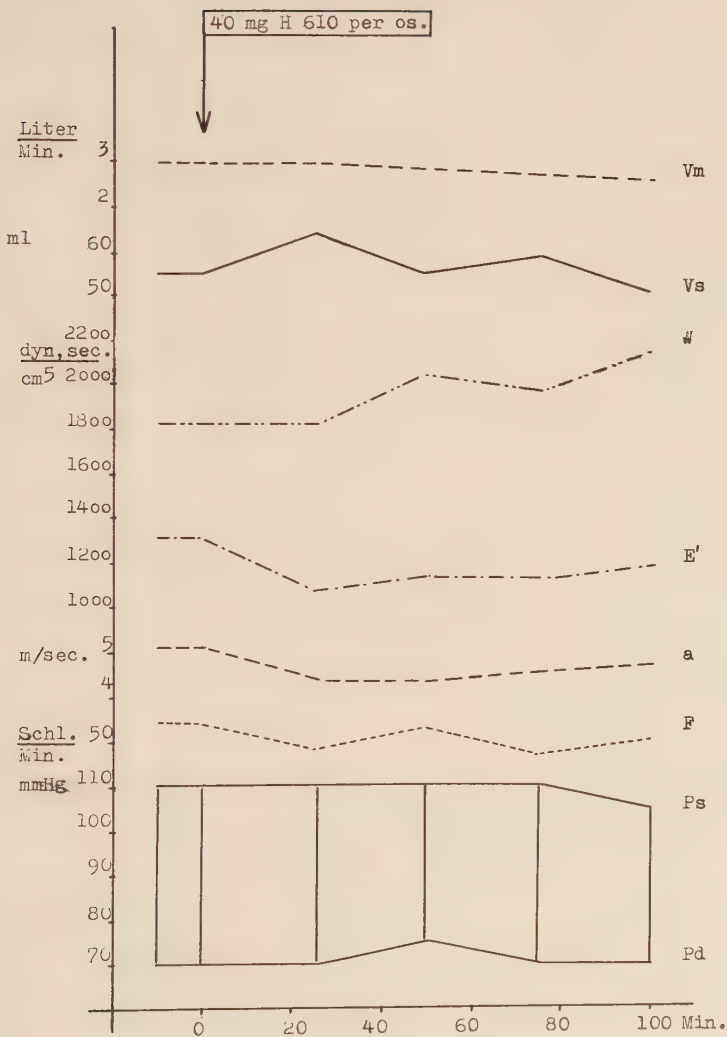


Abbildung 7: Vpn.M.A. 22 Jahre, 180 cm, 80 Kg.

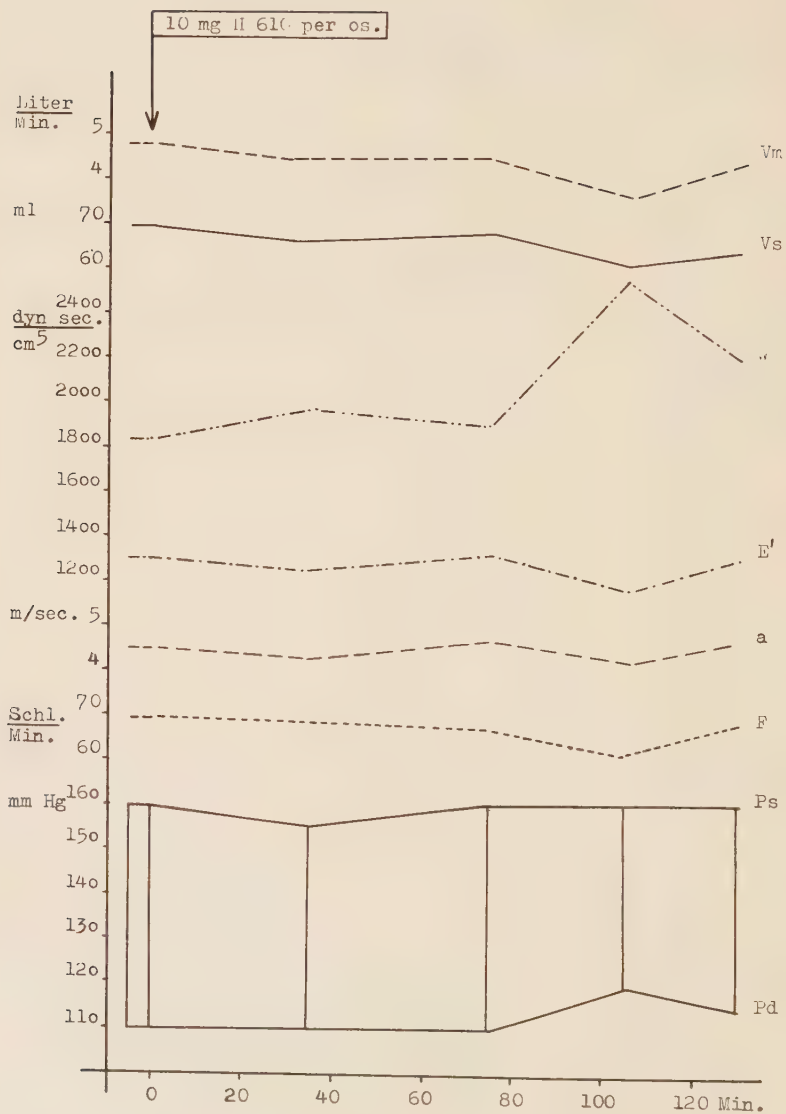
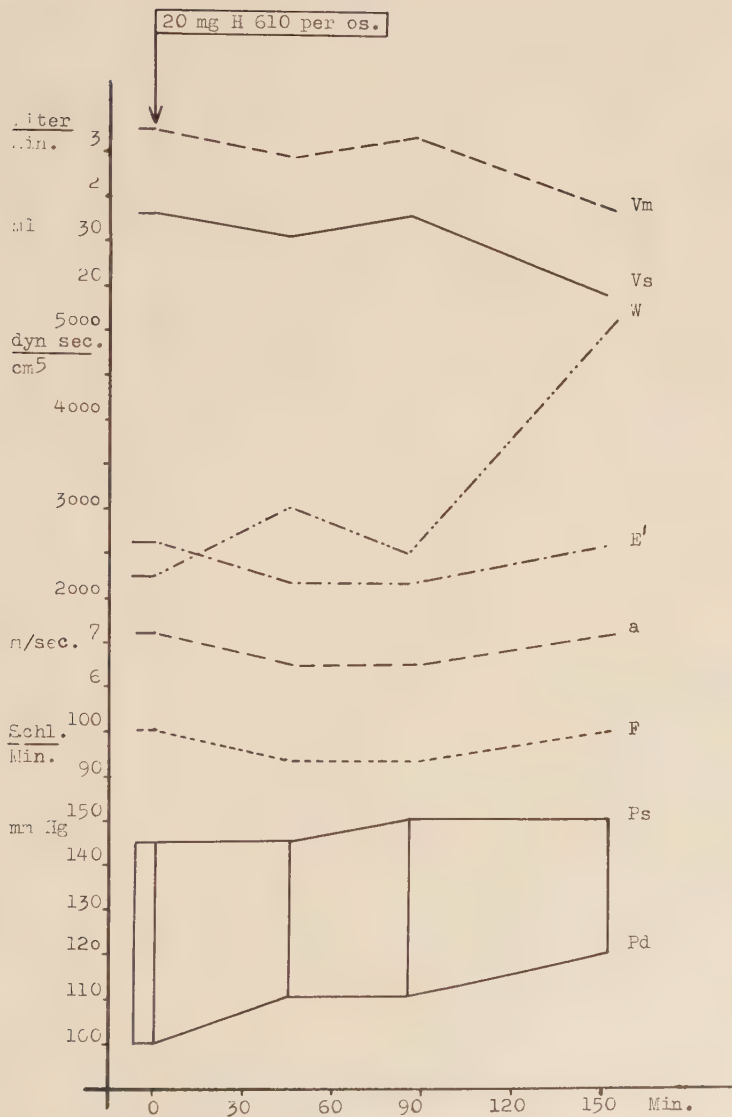


Abbildung 8: Vpn.K.B. 22 Jahre , 182 cm, 79 Kg.



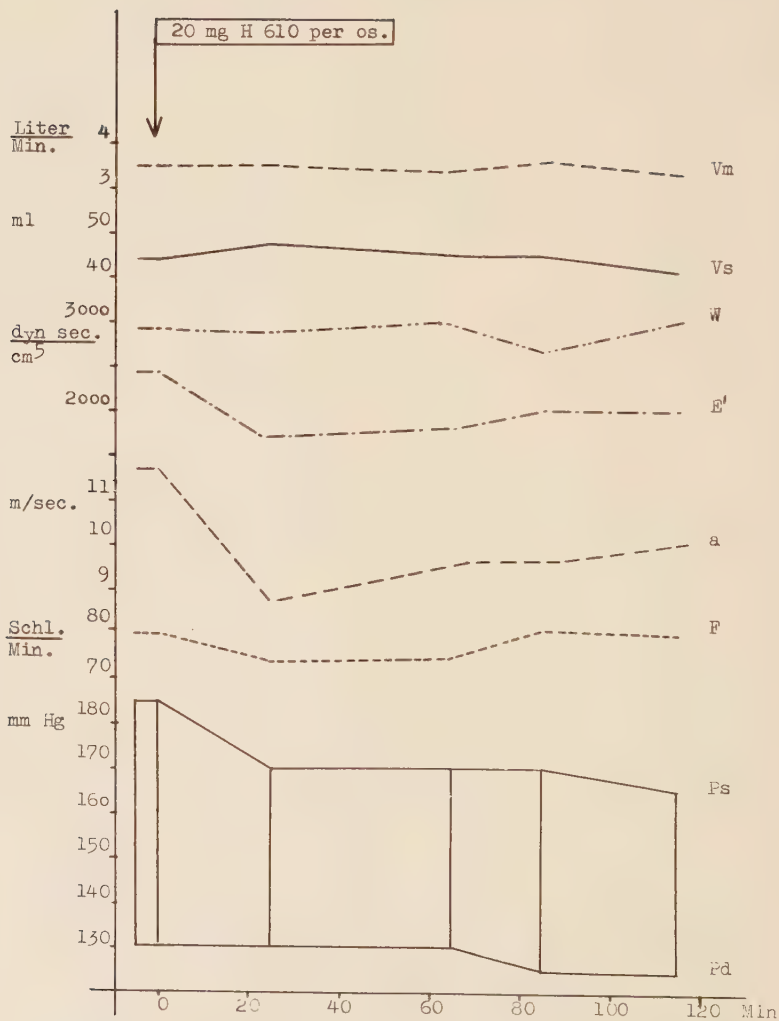


Abbildung 10: Vpn. E.H. 37 Jahre, 167 cm, 73 kg.

in jedem Fall verringert: (bei 10 mg um 5 mm Hg = 10%; bei 20 mg um 10 bzw. 15 mm Hg = 22% bzw. 33% des Ausgangswertes). Infolge der Blutdruckamplitudenveränderungen kamen bei den Blutvolumina ebenfalls nur minimale Änderungen zur Beobachtung: So war das Schlagvolumen in einem Falle (10 mg) überhaupt nicht verändert, in den beiden anderen um 3 bzw. 5% des Ausgangswertes vergrößert. Da die Frequenz nur nach 20 mg H 610 eine Abnahme erfuhr (- 6 und - 7 Schläge/Min. = 7,0 bzw. 7,5% des Ausgangswertes), zeigte das Minutenvolumen noch geringere Veränderungen als das Schlagvolumen. Es blieb in 2 Fällen bis zu 90 Minuten nach der Gabe unverändert und zeigte nur in einem Falle eine Zunahme von 3% des Ausgangswertes. Die Pulswellengeschwindigkeit des arteriellen Systems war nach 10 mg nicht und nach 20 mg H 610 um 10% bzw. 27% des Ausgangswertes verlangsamt. Der elastische Widerstand des Windkessels ließ nach 10 mg H 610 eine Zunahme von 2,3% erkennen, errechnete sich aber bei 20 mg um 16,8 bzw. 32,4% des Ausgangswertes verkleinert. Der periphere Widerstand des arteriellen Systems zeigte praktisch keine Veränderungen. Nur in einem Falle nach 20 mg H 610 kam eine Verminderung von 5,8% des Ausgangswertes zur Beobachtung.

Die die Herzdynamik bezeichnenden Zeiten ließen folgende Veränderungen erkennen:

Die Anspannungszeit war nach 10 mg um 18 msec., nach 20 mg in einem Falle um 14 msec. und im anderen Falle um 9 msec. verlängert. Die Umformungszeit verhielt sich unterschiedlich: bei 10 mg kam eine Zunahme von 5 msec., bei 20 mg ebenfalls bei einem Probanden eine Zunahme von 11 msec., bei dem anderen eine Verkürzung von 11 msec. zur Beobachtung. Die Austreibungszeit war in jedem Falle verlängert (bei 10 mg um 15% und bei 20 mg um 13 bzw. 28% des Ausgangswertes).

In allen Versuchen wurde auch das Elektrokardiogramm in seinen 3 Extremitätenableitungen registriert. Es zeigten sich jedoch, außer den Frequenzveränderungen, keinerlei Anhaltspunkte einer Einwirkung von H 610 auf die Herzstromkurve.

E. Intravenöse Applikation bei arteriellem Bluthochdruck

Bei einer 16-jährigen Probandin mit arteriellem Hochdruck renaler Genese wurden 20 mg H 610 in die V.subitalis injiziert. Das Präparat wurde subjektiv gut vertragen. Objektiv zeigten sich nach 8 - 20 Minuten folgende Kreislaufveränderungen (Abb.11):

Tabelle 4: Maximale Abweichung vom Ausgangswert nach Dosen von 10 - 20 mg H 610 per os und 20 mg H 610 i. v. bei Hypertonikern. Zeit: Von 0 - 90 Min. nach der Gabe.

Versuchsperson:	K. B. 22 J. 79 kg	B. B. 16 J. 43 kg	M. S. 17 J. 52 kg	H. E. 37 J. 73 kg
Dosis:	10 mg H 610 p. o.	20 mg H 610 i. v.	20 mg H 610 p. o.	20 mg H 610 p. o.
Syst. Blutdr. (mm Hg)	- 5 = - 3,1%	+ 15 = + 7,5%	+ 5 = + 3,5%	- 15 = - 8,0%
Diast. Blutdr. (mm Hg)	0 = 0 %	+ 5 = + 3,3%	+ 10 = + 10,0%	0 = 0 %
Druckamplit. (mm Hg)	- 5 = - 10 %	+ 10 = + 18,0%	- 10 = - 22,0%	- 15 = - 33,0%
Pulsfrequ. (Schl./Min.)	0 = 0 %	+ 10 = + 8,0%	- 7 = - 7,0%	- 6 = - 7,5%
Pulswellengeschwindigk.	0 %	- 30,0%	- 10,0%	- 27,0%
Elast. Widerstand	+ 2,3%	- 30,0%	- 16,8%	- 32,4%
Periph. Widerstand	0 %	- 14,7%	0 %	- 5,8%
Schlagvolumen	0 %	+ 104,0%	+ 3,0%	+ 5,0%
Minutenvolumen	0 %	+ 123,0%	0 %	+ 3,0%
Anspannungszeit (msec.)	+ 18 msec.	- 32 msec.	+ 14 msec.	+ 9 msec.
Umformungszeit (msec.)	+ 5 msec.	- 13 msec.	+ 11 msec.	- 11 msec.
Austreibungszeit (msec.)	+ 15 msec.	- 23 msec.	+ 13 msec.	+ 28 msec.

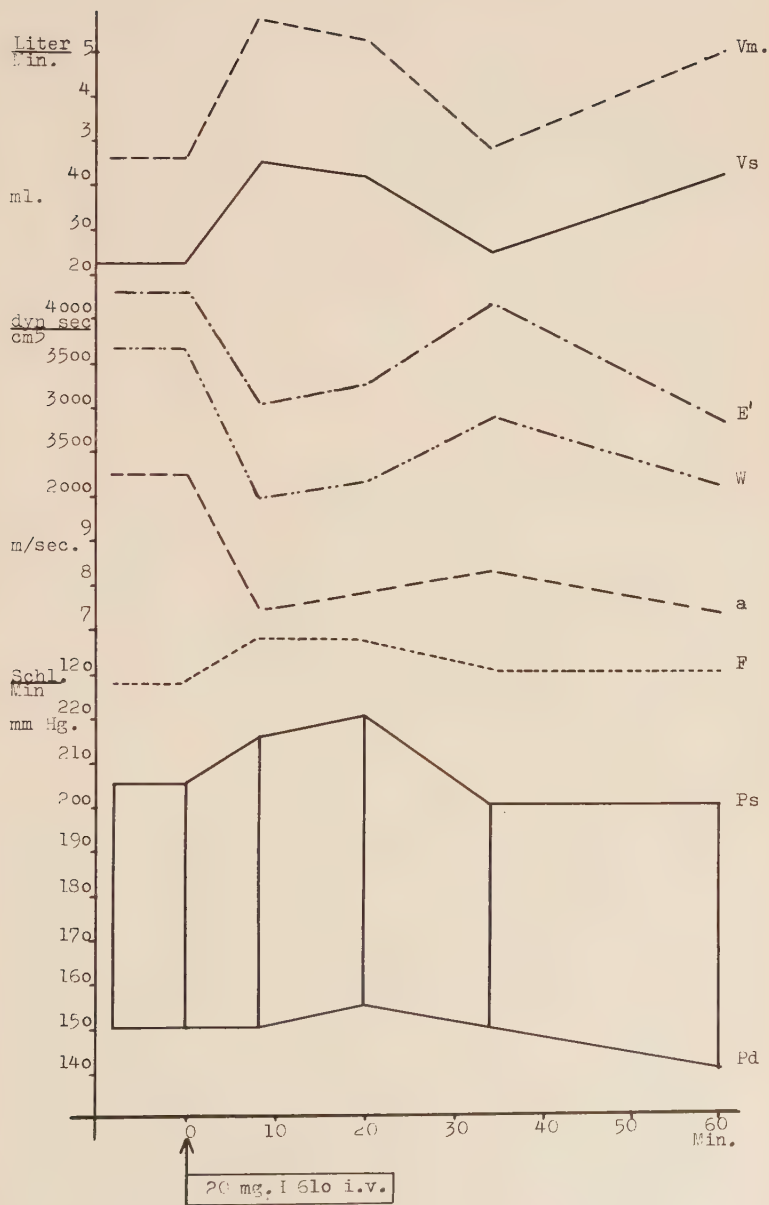


Abbildung 11: Vpn. B.B. 16. Jahre, 159 cm. 43 kg.

Der Blutdruck nahm systolisch um 15 mm Hg (= 7,5% des Ausgangswertes) und diastolisch 5 mm Hg (= 3,3% des Ausgangswertes) zu. Der Blutdruckamplitude zeigte eine Vergrößerung von 10 mm Hg (= 18% der ursprünglichen Amplitude). Die Pulsfrequenz war um 10 Schläge/Min. (= + 8% des Ruhewertes) beschleunigt. Bei der Pulswellengeschwindigkeit ließ sich eine Abnahme von 30% gegenüber dem Ausgangswert feststellen. Auch der elastische Widerstand des Windkessels war um 30% des Ausgangswertes verkleinert. Der periphere Widerstand des arteriellen Systems zeigte eine Verminderung von 14,7% des Ausgangswertes. Das Schlagvolumen errechnete sich um 104% vergrößert und das Minutenvolumen um 123% des Ausgangswertes.

Die Anspannungszeit war um 32 msec. verkürzt. Die Umformungszeit ließ ebenfalls eine Verkürzung von 13 msec. beobachten und auch die Austreibungszeit zeigte schließlich eine Verkürzung von 23 msec.

Auf die psychotropen Wirkungen von H 610 kann hier nur am Rande eingegangen werden. Bei der Prüfung der psychisch tonisierenden Effekte wurde von den Probanden übereinstimmend angegeben, daß sie sich nach 10 mg H 610 "angeregter", "kontaktfreundlicher" und "sicherer" fühlten. Besonders die Konzentrationsfähigkeit und Reaktionsfähigkeit war nach ihren Angaben verbessert. Auch die Kritikfähigkeit habe zugenommen. Besonders wurden diese Wirkungen nach zuvor bestandenen Ermüdungserscheinungen angegeben. Auffallend war auch die Zunahme der Konzentrationsfähigkeit beim Führen eines Kraftfahrzeuges. Die zuvor bestandenen Ermüdungserscheinungen traten dabei ganz oder teilweise in den Hintergrund.

Diese psycho-tonisierenden Effekte waren bei einer Dosis von 10 mg peroral deutlich erkennbar und wurden bei keiner Versuchsperson vermißt. Schlankwüchsige-asthenische (vagotone) Menschen sprachen dabei leichter an als pyknisch-fettleibige (sympathikotone). Mehrfache Versuche mit unterschiedlichen Dosen von H 610 beim gleichen Probanden konnten zeigen, daß mit einer Dosissteigerung auch die Wirkungsintensität zunahm. Nach Einnahme auf nüchternen Magen waren die Wirkungen bereits nach ca. 15 Minuten erkennbar, sie verstärkten sich im weiteren Verlauf, bis sie nach ca. 1 bis 1 1/2 Stunden ihren Höhepunkt erreichten, der etwa 2 Stunden anhielt. In einem Teil der Fälle wurden die psychotonischen Wirkungen den Versuchspersonen selbst nicht bewußt. Erst auf Befragen konnten sie berichten, daß sie sich während der Wirkungsdauer besonders leistungsfähig fühlte. Das Abklingen der Wirkung erfolgte für den Probanden sowie für den Beobachter weitgehend unbemerkt, so daß keine sichere Aussage über das endgültige Abklingen gemacht werden kann.

Unangenehme subjektive Nebenwirkungen, wie Unruhegefühl, Herzsensationen (Herzklopfen, Pulsunregelmäßigkeiten, dyscardische Erscheinungen), Gedankenflucht, Schlaflosigkeit, Magen-Darm-Störungen kamen nicht zur Beobachtung. Besonders auffallend war, daß es zu keinerlei Schlafstörungen kam, wenn H 610 vor 17 Uhr verabreicht wurde. Die Verträglichkeit darf bei peroraler Applikation als gut bezeichnet werden, Zeichen einer Gewohnheitsbildung oder Sucht kamen auch bei längerer Applikation nicht zur Beobachtung.

V. Diskussion

Wenn man die durch H 610 bewirkten Kreislaufveränderungen beim Tier (Ratte, Katze, Hund), wie sie Hotovy, Enenkel, Gillissen, Hoffmann, Jahn, Kraft, Müller-Calgan, Sommer und Struller (38) feststellen konnten, mit denen anderer zentral stimulierender Pharmaka zu vergleichen sucht, so gewinnt man auf Grund der Angaben in der Literatur den Eindruck, daß H 610 eine wesentlich geringere Wirkung auf den Kreislauf entfaltet als andere hinsichtlich der zentralen Stimulation qualitativ ähnlich wirkende Pharmaka (z. B. Amphetamin, Pervitin, Benzedrin, Preludin, Kato-vit, Eventin, Ritalin). So bewirkt z. B. nach Pinkston und Pinkston (56) Amphetamin in Dosen von 1,0 mg/kg Körpergewicht beim Hund eine Erhöhung des systolischen Blutdruckes um 21 - 91% des Ausgangswertes, während eine gleich große Dosis von H 610 nur eine Steigerung von ca. 10 bis 40% des Ausgangswertes hervorruft.

Auch beim Vergleich von H 610 mit Pervitin kommt dieser Unterschied der Blutdruckwirkung zum Ausdruck; so konnten Duesberg und Schroeder (23) beim Hund nach 0,16 mg/kg Pervitin i. v. einen systolischen Druckanstieg um etwa 15% des Ausgangswertes und um etwa 30% beim diastolischen Druck nachweisen, während erst bei einer 10-fach größeren Dosis H 610 ein gleich großer diastolischer Druckanstieg zur Beobachtung kam. Zu beachten ist dabei, daß zur Erzielung eines etwa qualitativ gleich starken zentralstimulierenden Effektes für alle diese genannten Substanzen (H 610, Pervitin, Amphetamin) eine gleich große Dosis von ca. 20 mg/kg i. v. erforderlich ist. Beim Preludin scheint dagegen der Unterschied hinsichtlich der Kreislaufwirkung gegenüber dem H 610 nicht so groß zu sein wie bei Amphetamin und Pervitin; obgleich Thoma und Wick (72) beim Hund nach Dosen von 2 mg/kg i. v. einen systolischen Druckanstieg von ca. 100% des Ausgangswertes sahen.

Die Kreislaufwirkung des Eventin scheint dagegen derjenigen des H 610 näher zu kommen. Allerdings wird dabei die zentralstimulierende gleichzeitig weniger wirkungsvoll, wie Burnett und Mitarbeiter (19) und auch Siegmund (66) übereinstimmend beobachten konnten; die Wirkung von Eventin auf die zentralen Funktionen war geringer als diejenige der Phenylverbindungen, denen jedoch nach eigenen Erfahrungen die zentralstimulierenden Wirkungen von H 610 hinsichtlich der Größe der angewandten Dosis etwa entsprechen dürften, wenn man sie nicht sogar den Wirkungen der Phenylverbindungen wegen des Fehlens euphorisierender Effekte beim H 610 höher veranschlagen darf.

Katovit scheint sich, wenn man die Untersuchungen von Kadatz und Pötzsch (40) zugrunde legt, hinsichtlich seiner Kreislaufwirkungen - jedenfalls soweit sie objektiv nachweisbar sind - dem H 610 ähnlich zu verhalten.

Beim Ritalin ist nach den Untersuchungen von R. Meier (53) bei Katzen eine etwa 10-mal größere Dosis/kg erforderlich als bei H 610, um einen etwa gleich großen Blutdruckanstieg von ca. 20 - 30 mm Hg zu erzielen.

Zusammenfassend darf für die in der Literatur berichteten Tierversuche festgestellt werden, daß - mit Ausnahme von Eventin und Katovit - alle zentralstimulierenden Pharmaka bei gleich starkem zentralanaleptischen Effekt eine etwa 10-mal stärkere Wirkung auf den Kreislauf entfalten als H 610.

Wie die eigenen Versuche ergeben haben, ist H 610 auch beim Menschen in der Lage, sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck zu steigern, die Druckamplitude und das Schlag- und Minutenvolumen zu vergrößern, den peripheren Gesamtwiderstand des arteriellen Systems zu vermindern und die Austreibungszeit des Herzens zu verkürzen. Diese Veränderungen der physikalischen Kreislaufgrößen kommen jedoch nur nach intravenöser Applikation zur Beobachtung und halten nur relativ kurze Zeit an (bis zu 30-40 Min.) (Abb. 1, 2, 3 und 4, Tabelle 1). Ein sicherer Einfluß bei einer Phenothiazin-Vorbehandlung auf die Blutdruckwirkung nach intravenöser Applikation war nicht erkennbar. Nach subcutaner und peroraler Verabreichung von 15 - 60 mg H 610 kamen beim erwachsenen Menschen von ca. 70 kg Körpergewicht keine Veränderungen dieser Kreislaufgrößen zur Beobachtung, die mit einiger Sicherheit auf die Verabreichung von H 610 zurückgeführt werden könnten (Abb. 5-7, Tabellen 2 und 3). Bei diesen Versuchen ergab sich, daß H 610 jedoch bereits in relativ kleinen Dosen von 10 und 20 mg sowohl bei intravenöser als auch bei subcutaner und peroraler Verab-

reichung einen sehr deutlichen und von den Probanden selbst als angenehm empfundenen positiven zentralanaleptischen bzw. psychotonen Effekt entfaltet, wobei insbesondere eine Bereitschaft zu erhöhter psychischer, geistiger und auch körperlicher Leistung und außerdem zu einem vermehrten Antrieb zu dieser gesteigerten Leistung erkennbar war.

Die kreislaufanalytischen Untersuchungen haben gezeigt, daß auch am Kreislauf eine derartig gesteigerte Leistungsfähigkeit im Vordergrund steht; sie darf insofern als durchaus ökonomisch bezeichnet werden, als sie nicht mit einer stärkeren Pulsfrequenzsteigerung einhergeht und auch nicht zu einer eigentlichen peripheren Vasokonstriktion führt, wie sie z. B. von Pervitin in sehr ausgeprägtem Maße bekannt ist (Steinmann und Frey (69)). Bei Dosen von 10 mg peroral, die bereits eine deutliche zentralanaleptische Wirkung erkennen ließen, konnten objektiv keine Kreislaufwirkungen erfaßt werden, wenn auch angenommen werden darf, daß durch die zentrale Stimulation auf indirektem Wege der Kreislauf doch im Sinne einer vermehrten Stabilität beeinflußt werden kann. H 610 scheint deshalb in jeder Dosis, die einen zentralstimulierenden Effekt zu entfalten vermag, in der Lage, die vegetative Reaktionslage zu verändern und aus einem mehr vagoton eingestellten Kreislauf einen vorwiegend sympathicoton bestimmten zu machen, ohne daß dabei die Sympathicotonie bis zu einem pathologischen Grad gesteigert werden würde. Es erscheint die Annahme berechtigt, daß durch die zentrale Stimulation ein vagoton-dysregulierter und labiler Kreislauf eine Stabilisierung erfahren kann, wie die Untersuchungen gezeigt haben.

Auch bei Hochdruckkranken (essentielle Hypertonie, chronische Nephritis, Aortenstammstenose) kamen keine stärkeren Kreislaufwirkungen zur Beobachtung als bei normotonen Probanden; in kleinen Dosen blieben die physikalischen Kreislaufwerte auch bei diesen Kranken unverändert (Abb. 8-10, Tabelle 4), so daß auch bei Hochdruck-Kranken H 610 zur zentralen Stimulation ohne Gefahr für den arteriellen Kreislauf und für eventuell auftretende Komplikationen gegeben werden kann.

VI. Zusammenfassung

- 1) Es wird über eine neue zentralstimulierende Substanz H 610 berichtet; chemisch handelt es sich dabei um eine dem Kampfer verwandte Substanz (2-Äthylamino-3-phenylnorcamphan-hydrochlorid).
- 2) Auf Grund des Literaturstudiums werden die Wirkungen von H 610 auf den Kreislauf und die psychischen Funktionen beim Menschen und Tier miteinander verglichen.
- 3) In eigenen Versuchen wurde die Wirkung auf die einzelnen physikalischen Kreislaufwerte und die die Herzdynamik kennzeichnenden Werte an 17 normotonen und 4 hypertonen Probanden mit Hilfe der Methoden von Broemser-Ranke und Holldack-Wolf untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß H 610 zwar in Dosen von 10 - 20 mg oral bereits einen deutlichen zentralstimulierenden bzw. psychotropen Effekt erkennen ließ, die physikalischen Kreislaufwerte aber erst bei höheren Dosen Veränderungen erfuhren; die Veränderungen der physikalischen Kreislaufwerte bestanden in einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes, einer Vergrößerung der Druckamplitude, einer Zunahme des Schlag- und Minutenvolumens bei fehlender Pulsfrequenzsteigerung, einem Absinken des peripheren Gesamtwiderstandes des arteriellen Systems und einer Verkürzung der Austreibungszeit des Herzens.
- 4) Die Ergebnisse der eigenen Versuche werden auf Grund des Literaturstudiums mit den Ergebnissen entsprechender Versuche bei anderen zentral-analeptisch wirkenden Substanzen verglichen.

VII. Literatur

1. Altschulte, M. D. u. A. Iglauer: J. Clin. Invest. 18 (1939) 476.
2. Allwall, M.: Acta Medica Scandinavica 114 (1943) 33.
3. Allwall, M.: Acta Medica Scandinavica 114 (1943) 6-33.
4. Bachmann, K. und G. G. Bär: Ärztl. Forschg. 11 (1957) 365.
5. Bahnsen, P. und E. Jakobson: Acta Medica Scandinavica 97 (1938) 89.
6. Barger, G. und H. H. Dale: J. Physiol. 41 (1910) 19.
7. Berggren, Sv. und L. Söderberg: Scand. Arch. Physiol. 79 (1938) 115.
8. Berseus, A.: Acta physiol. Scand. Stockholm 5 (1943) 143-230.
9. v. Bezold, A. und Hirt: Untersuch. physiol. Labor Würzburg 1 (1867) 95.
10. Bitturini, F.: Arch. ital. Sci. Farmac. 6 (1937) 303.
11. Blumberger, K.: Arch. f. Kreislaufforschg. 6 (1940) 203.
12. Blumberger, K.: Arch. f. Kreislaufforschg. 6 (1940) 116.
13. Blumberger, K.: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderklinik 92 (1942) 424-531.
14. Bonhoff, G. und H. Lewarenz: Über Weckamine. Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954.
15. Bordas, P. B.: Edicina clinica, Barcelona (1950) 271-276.
16. Broemser, Ph. und O. F. Ranke: Zeitschrift Biologie 90 (1930) 467.
17. Broemser, Ph. und O. F. Ranke: Z. Kreislaufforschg. 25 (1933) 11.
18. Bruns, O.: Pharmac. und klin. Therapie 17 (1941) 37-44, 90-100.
19. Burnett J. B. und S. M. Gundersen: New England J. Med. 246 (1952) 449.
20. Cioglia, H. und R. Trada: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 14 (1939) 413.
21. D'Agata, A. et G. Cardillo: Boll. Soc. med. chir. Catania 20 (1951) 237-248.
22. Drassdo, A. und M. Schmidt: Med. Monatsschrift 8 (1954) 306-310.
23. Duesberg, R. und W. Schroeder: Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände. Leipzig 1944.
24. Dyer, W. W.: J. med. Sci. 197 (1939) 103.
25. Engelhardt, W. und K. Leibl: Med. Monatsschr. 12 (1958) 108-109.
26. Feldmann, R. und E. C. Alberton und L. Craig: California med. 87 (1957) 408.
27. Ferguson, J. T., F. U. Linn, J. A. Sheets jr. und M. M. Nickels: Journal of the American Medical Association 162 (1956) 1303.

28. Fischer-Wingendorf, D.: Schmerz, Narkose, Anästhesie 16 (1943) 78-105.
29. Gersmeyer, E. F., H. Bauer und H. Spitzbarth: Zeitschr. f. exper. Medizin 124 (1954) 298-309.
30. Gmeiner, G.: Z. Kreislaufforsch. 12 (1942) 401.
31. Goldenberg, M., V. Apgar, R. A. Deterling und K. L. Pines: J. Amer. Med. Assoc. 140 (1949) 776.
32. Hammerl, H., A. Mostbeck und O. Pichler: Wiener klin. Wochenschr. 68 (1956) 665.
33. Hauschild, F.: Klin. Wochenschr. (1938) 1258-1275.
34. Hennig, G.: Kinderärztl. Praxis 24 (1956) 443.
35. Höcht, H.: Therap. d. Gegenwart 94 (1955) 167-170.
36. Holldack, K. und D. Wolf: Atlas und kurzgefaßtes Lehrbuch der Phonokardiographie. G. Thieme-Verlag 1956, Stuttgart.
37. Holtz, P.: Klin. Wochenschr. 28 (1950) 145.
38. Hotovy, R., H. J. Enenkel, J. Gillissen, A. Hoffmann, U. Jahn, H. G. Kraft, H. Müller-Calgon, S. Sommer und R. Struller: Arzneimittelforsch. (im Druck).
39. Jarosch, A.: a. Wiener klin. Wochenschrift (1938) 1032.
b. Klin. Wochenschrift (1941) 1045.
c. Archiv f. Kreislaufforsch. 7 (1940) 260.
40. Kadatz, R. und E. Pötzsch: Arzneimittelforsch. 7 (1957) 6.
41. Käfer, K.: Münch. med. Wochenschrift 99 (1957) 951-953.
42. Kallina, H. und D. v. Klebelsberg: Arzneimittelforsch. 9 (1959) 422-427.
43. Kuschinsky, G.: Klin. Wochenschrift (1938) 145.
44. Lcroix, G.: Contribution à l'étude d'un nouveau médicament de l'obésité. Dissertation v. 3.11.1956, Paris.
45. Lands, A. M., V. L. Nash, H. R. Granger und B. L. Dertinger: J. Pharmacol. and experimental Therap. 89 (1947) 382-385.
46. Laszt, L. und A. Müller: Helv. Physiol. Acta 9 (1951) 326-337.
47. Lehmann, G. H., Straub, A. Szakall: J. Physiol. 10 (1939) 680.
48. Lehmann, G. und H. F. Michaelis: Arch. f. experim. Patholog. und Pharmacol. 202 (1943) 627.
49. Lehmann, G.: Deutsche Med. Wochenschr. 74 (1949) 193-198.
50. Lienert, G. A.: Ärztl. Wochenschrift 12 (1957) 1133-1137.
51. Marsh, D. F. und D. A. Herring: J. Pharmac. and experim. Therap. 97 (1949) 68-71.
52. Maxwell, R. A., S. D. Ross, A. Z. Plummer: J. Pharmac. and experim. Therap. 122 (1958) 150 A.

53. Meier, R., F. Gross, J. Tripod: Klin. Wochenschrift 32 (1954) 445-450.
54. Mertens, H.: Therap.d.Gegenwart 95 (1956) 1417.
55. Patterson, M.: Antibiotic Med. and Clinic.Therap. (1959) 207-211.
56. Pinkston, J. L. and J. O. Pinkston: J.Labor.and clin.Med. 24 (1939) 1038.
57. Potthoff, E. und H. G. Oleck: Ärztl. Wochenschr. (1951) 998-999.
58. Prinzmetal, M. and W. Bloomberg: J. Amer. Med. Assoc. 105 (1935) 2051.
59. Püllem, C.: Kreislaufforschg. 31 (1939) 449.
60. Randell, J. B.: Brit.med.J. II (1957) 508-509.
61. Reifenstein, E. G. jr. and E. Davidoff: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 38 (1938) 181.
62. Renk, F.: Med.Klin. 10 (1951) 301.
63. Rümke, Chr.L., H. Marse und G. H. Brillenburg: Arch.int. pharmacodynam. 120 (1954) 65-69.
64. Schild, W. und H. Weise: Klin. Wochenschrift Nr.17-18 (1952) 419-420.
65. Schroeder, W.: Z.f.experimentelle Medizin 117 (1951) 645.
66. Siegmund, O.H., V.L.Nash, H.R.Granger: Chem.Abstr. 42 (1948) 4271.
67. Spitzbarth, H., E.F.Gersmeyer und H. Bauer: Klin. Wochenschrift 31 (1953) 806.
68. Spitzbarth, H.: Archiv f. Kreislaufforschg. 22 (1955) 1-72.
69. Steinmann, B. und V. Frey: Z.experiment. Med. 110 (1942) 60.
70. Suter: Naunyn-Schmiedeberg's Archiv 39 (1897) 289.
71. Swan, H. J. C.: Brit.med.J. (1952) I 1003.
72. Thomä, O. und H. Wick: Archiv f.experim.Pathologie und Pharmakol. 222 (1954) 540-554.
73. Unna, K. L.: Archiv experim.Pathologie und Pharmakol. 213 (1951) 207.
74. Whealan, R. F.: J.Physiol. 118 (1952) 575.
75. Wieding, H.: Kongreßbericht der Deutschen Psychologen in Bonn 1947.
76. Zink, O.: Med.Klinik 52 (1957) 1100-1112.

Ich danke Herrn Professor Dr. Duesberg für die Erlaubnis der
Durchführung der Versuche in seiner Klinik

sowie Herrn Professor Dr. Spitzbarth für die Überlassung des
Themas und seine freundliche Unterstützung.

Ebenso bin ich Fräulein Liebmann und Schwester Karola
für ihre Assistenz zu Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 13. Mai 1937 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Wilhelm Freund und seiner Ehefrau Else, geb. Stodtmeister, in Mainz geboren. Nach vier Jahren Grundschule besuchte ich ab 17. November 1947 das Rabanus-Maurus-Gymnasium in Mainz und legte dort am 24. Februar 1956 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1956 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Am 27. Oktober 1958 bestand ich in Mainz die ärztliche Vorprüfung. Den klinischen Teil meines Studiums belegte ich ebenfalls in Mainz und legte daselbst am 10. Januar 1962 das medizinische Staatsexamen ab.

